

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 2

OSREDNJA TEMA:
CELOSTNA
OBRAVNAVA
DEPRESIJE





ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočever Glavač

GOSTUJOČA UREDNIKA:
Maja Petre
Tomaž Vovk

UREDNIŠKI ODBOR:
Žiga Jakopin
Marjetka Korpar
Mitja Kos
Janja Marc
Anja Pišlar
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Alenka Karničar
Sara Kenda
Janez Mravljak
Helena Pavšar
Janez Toni

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska cesta 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.600 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

Depresija je duševna bolezen, ki prizadene različne starostne skupine ljudi in ima neugoden vpliv na psihosocialno delovanje in kakovost življenja posameznika. Uvrščamo jo na tretje mesto glede na breme bolezni s še slabšo napovedjo za prihodnost. Zdravljenje depresije zajema celosten pristop, pri čemer uporabljamo tako farmakološke kot tudi nefarmakološke pristope. Vloga farmacevta na področju depresije zajema različne aktivnosti, in sicer od promocije duševnega zdravja, prepoznavanja simptomov bolezni ter napotitve pacienta v zdravstveno oskrbo do aktivnega sodelovanja pri optimizaciji terapije. Pomembno je torej znanje, ki nam omogoča aktivno sodelovanje v vseh fazah obravnave bolnika z depresijo.

Druga številka Farmacevtskega vestnika v letu 2023 nam ponuja pester izbor strokovnih in znanstvenih preglednih člankov s področja obravnave bolnika z depresijo, vključno z opisom izbranih kliničnih primerov. Temo depresije odpiramo s preglednim prispevkom o patofiziologiji, epidemiologiji, prepoznavanju ter obravnavi depresije. Nato obravnavamo specifični populaciji, ženske in starostnike. Depresija je pogostejša pri bolnikih s kroničnimi telesnimi zdravstvenimi težavami, kar obravnavamo v prispevku »Depresija kot spremljevalka telesnih bolezni«. Temelj farmakološkega zdravljenja so antidepresivna zdravila, ki pa ob ukinitvi predstavljajo velik izziv zaradi visokega tveganja za pojav odtegnitvenih simptomov. Obravnava bolnika z depresijo v lekarni predstavlja poseben izziv, saj sta sposobnost komunikacije in odnos farmacevta do bolnika zelo pomembna in omogočata kakovostno svetovanje pri izdaji zdravil. Poleg tematik, vezanih na depresijo, v reviji predstavljamo tudi novosti na področju zdravljenja hemofilije. Drugi sklop prispevkov predstavljajo kratki znanstveni prispevki oz. klinični primeri. Podrobno predstavljamo primere individualne izbire antidepresivov pri bolnikih s postcovidnim sindromom, spolne disfunkcije ob terapiji z antidepresivi ter serotoninškega sindroma, ki lahko prizadene bolnika na terapiji z antidepresivi. Zaključujemo s strokovnimi prispevki o depresiji pri otrocih in mladostnikih, brezšivni skrbi pri bolniku z depresijo, kar je še posebej aktualno s stališča uvajanja brezšivne skrbi v Sloveniji, ter o celostnem vidiku obravnave bolnikov z depresijo. Ta pristop obravnave je nastal tudi na osnovi izkušenj med epidemijo covid-19 in temelji na interdisciplinarni obravnavi z upoštevanjem značilnosti bolezni, socialnih in življenjskih okoliščin ter bolnikovega psihološkega in telesnega zdravstvenega stanja. Uredniški odbor vam želi prijetno branje pestrih vsebin spomladanske številke Farmacevtskega vestnika.

mag. Maja Petre in izr. prof. dr. Tomaž Vovk, gostujoča urednika
prof. dr. Borut Štrukelj, odgovorni urednik



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI / REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 83** Andreja Čelofiga, Laura Ojsteršek
Obrazi depresije: nekaj osnovnih dejstev
Faces of depression: some basic facts
- 90** Anja Plemenitaš Ilješ
Depresija pri ženskah
Depression in women
- 95** Matej Štuhec
Izzivi v zdravljenju depresije pri starostnikih: od izbire antidepresiva do rezistentne depresije
Treatment challenges in the depression in the elderly: from antidepressant selection to resistant depression
- 103** Janez Rifel, Marija Petek Šter
Depresija kot spremljevalka telesnih bolezni
Depression as a frequent companion of physical illnesses
- 108** Maja Petre
Odtegnitveni simptomi ob prenehanju jemanja antidepresivov
Withdrawal symptoms following discontinuation of antidepressants
- 115** Mateja Kadilnik
Protokol za obravnavo bolnika z depresijo v zunanji lekarni
Protocol for the management of a patient with depression in a public pharmacy
- 125** Irena Preložnik Zupan, Karla Renner
Novosti v zdravljenju hemofilije
New developments in haemophilia treatment

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – PRIMERI IZ KLINIČNE PRAKSE / SHORT SCIENTIFIC ARTICLES – CLINICAL CASES

- 131** Cvetka Bačar Bole
Individualna izbira antidepresivov pri bolnikih s postcovidnim sindromom – prikaz dveh kliničnih primerov
Individual choice of antidepressants in patients with post-COVID Syndrome - two clinical cases
- 136** Maja Tršinar
Spolna motnja ob terapiji z antidepresivi – klinični primer
Antidepressant-induced sexual dysfunction – Clinical case
- 141** Andreja Detiček, Maja Tršinar
Serotoninski sindrom pri zdravljenju z antidepresivi – klinična primera
Antidepressants-induced serotonin syndrome – Two clinical cases

STROKOVNI ČLANKI / PROFESSIONAL ARTICLES

- 151** Jerneja Maček, Marjetka Švigelj
Depresija pri otrocih in mladostnikih
Depression in children and adolescents
- 155** Sandra Pehan
Brezšivna skrb pri bolnikih z depresijo
Seamless care in patients suffering from depression
- 160** Vesna Švab
Celostna obravnava depresije
Depression – The holistic treatment approach

OBRAZI DEPRESIJE: NEKAJ OSNOVNIH DEJSTEV

FACES OF DEPRESSION: SOME BASIC FACTS

AVTORICI / AUTHORS:

asist. dr. Andreja Čelofiga, dr. med., spec. psihiatrije
Laura Ojsteršek, dr. med.

*Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetni klinični center
Maribor, Ob železnici 30, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: acelofiga@yahoo.com

1 UVOD

Unipolarna depresija sodi med najpogostejše duševne bolezni in ima izrazito neugoden vpliv na posameznikovo psihosocialno funkcioniranje in kakovost življenja. Svetovna zdravstvena organizacija depresijo uvršča na tretje mesto glede na breme bolezni in predvideva, da bo do leta 2030 dosegla prvo mesto (1). Poleg globalnega ekonomskega bremena je bolezen zelo obremenjujoča tudi na individualnem nivoju, po podatkih iz leta 2019 je depresija med petimi najpomembnejšimi vzroki invalidnosti (2). Koncept depresije je bil tekom zgodovine večkrat preoblikovan in

POVZETEK

Depresija sodi med najpogostejše duševne motnje in pomembno ovira posameznikovo psihosocialno funkcioniranje. Pri prepoznavanju depresije si pomagamo z diagnostičnimi kriteriji MKB-10 in DSM-5, v vsakodnevni praksi, predvsem v ambulantah družinskih zdravnikov, pa tudi z uporabo kratkih samo-ocenjevalnih lestvic za depresijo. V klinični sliki so v ospredju motnje čustvovanja, pogosto pa tudi motnje vedenja, kognicije, nevrovegetativnega funkcioniranja in telesni simptomi, kar lahko oteži prepoznavo bolezni. V prispevku predstavljamo klinično sliko depresije s poudarkom na heterogenosti simptomov in prepoznavanju le teh. Navajamo podatke glede pojavnosti depresije, v grobem povzemamo patofiziološke mehanizme, ki so v ozadju nastanka depresije ter obravnavo pacienta z depresijo. Na kratko osvetlimo tudi nekaj mitov, ki jih pogosto zasledimo v povezavi z depresijo in zdravljenjem le te.

KLJUČNE BESEDE:

breme bolezni, depresija, diagnostični kriteriji, klinična slika, zdravljenje.

ABSTRACT

Depression is one of the most prevalent mental disorders and significantly impairs a person's psychosocial functioning. The ICD-10 and the DSM-5 diagnostic criteria are mostly used in the diagnosis of depression. Various assessment inventories may be used to screen for depression and measure its severity, self-report rating scales are particularly useful for general practitioners. The clinical evaluation is based on the interview, during which we explore the wide variety of emotional symptoms, even though symptoms of cognitive dysfunction, inappropriate behavior, or pain symptoms are frequent and can lead to a misdiagnosis of the disease. In this paper, we present the clinical picture of depression, emphasising the heterogeneity of symptoms and their recognition. Data on the prevalence of depression are provided, and the pathophysiological mechanisms of depression as well as the treatment options for the disease are briefly summarized. Some myths often related to depression and its treatment are explained.

KEY WORDS:

depression, burden of disease, diagnostic criteria, clinical symptoms, treatment.



na novo zasnovan. V antični Grčiji so depresijo razumeli kot neravnovesje med štirimi osnovnimi telesnimi tekočinami. Hipokrat je depresiji podobna čustvena stanja poimenoval z izrazom melanholija (»črn žolč«) in jih opisal kot bolezen z duševnimi in telesnimi znaki. Izraz depresija je bil vpeljan v 14. stoletju in izhaja iz latinske besede »*deprimere*«, kar v prevodu pomeni potlačiti oziroma zatreti navdol. Koncept velike depresivne motnje kot ga poznamo danes je bil prvič opredeljen leta 1980 v tretji izdaji Diagnostično statističnega priročnika Ameriškega psihiatričnega združenja (3).

2 PATOFIZIOLOGIJA DEPRESIJE

Kljub številnim raziskavam in teorijam o patofiziologiji razvoja depresije, natančen mehanizem nastanka še ni povsem znan. Na splošno velja, da je depresija multifaktorialno pogojena bolezen, ki jo povzroča interakcija socialnih, psiholoških in bioloških dejavnikov. Odkritje an-

ALI STE VEDELI?

- Depresija ne izbira, prizadene lahko vsakogar, ne glede na starost, spol ali socialni status. Pojavi se lahko v kateremkoli obdobju življenja.
- Kadar govorimo o depresiji, ne mislimo na potrto ali žalost, ki jo po izgubi ali porazu doživi vsak kdaj v življenju. Govorimo o bolezni, ki prizadene človeka kot celoto, vpliva na razpoloženje, način razmišljanja, vedenje in telesno počutje.
- Depresija ima mnogo različnih obrazov. Kadar se pokaže v tipični obliki z žalostnim razpoloženjem, nespečnostjo, pomanjkanjem apetita, hujšanjem in pomanjkanjem energije, jo je praviloma enostavno prepoznati. Pogosto pa simptomi niso tako očitni, zlasti pri nekaterih atipičnih oblikah, ki se kažejo predvsem s telesnimi simptomi, pa tudi s pretirano zaspanostjo in povečanim apetitom.
- Čeprav je depresija ena najpogostejših duševnih bolezni, je z njo povezanih veliko mitov in tabujev, zato pogosto ostane neprepoznana ali neustrezno zdravljena.
- Cilj zdravljenja depresije je povrnitev pacientovega funkcioniranja na nivo, ki je bil zanj značilen pred pojavom bolezenskih simptomov.

tidepresivov v petdesetih letih 20. stoletja je vodilo do prve biokemične hipoteze o patofiziologiji depresije, ki je nakazovala, da je v ozadju bolezni motnja v monoaminergični funkciji. Raziskave na področju nevroznanosti in odkritje novih antidepresivov so izpopolnili razumevanje patofizioloških mehanizmov depresije. Nobenega dvoma ni, da je monoaminergični sistem eden od temeljev teh mehanizmov, vendar je treba upoštevati tudi številne interakcije z drugimi možganskimi sistemi, regulacijo delovanja centralnega živčnega sistema ter preplet bioloških sprememb v delovanju možganov in zunanjih dejavnikov (4, 5). Na nastanek depresije naj bi vplivale zgodnje travmatizacije, ki povišajo aktivnost hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi in privedejo do prekomernega izločanja glukokortikoidov, prav tako je znan vpliv vnetnih citokinov na centralno živčevje (6). Moteno delovanje hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi in pridruženo vnetje lahko pri ljudeh z depresijo zniža aktivnost nevrotrofičnega dejavnika možganskega izvora (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), ki je pomemben pri vzdrževanju sinaptične plastičnosti (7). Pomanjkanje BDNF lahko vodi v strukturne spremembe nevronov v hipokampusu, kar se na slikovni diagnostiki odraža z njegovo zmanjšano prostornino (6). Glede na izsledke raziskav se ob zdravljenju depresije s psihofarmakološkimi in psihoterapevtskimi pristopi lahko nivo BDNF ponovno zviša (7). Na patofiziologijo depresije vpliva tudi funkcionalno neravnovesje sistemov GABA in glutamata. Glutamat je glavni ekscitatorni nevrotransmitter, vključen v sinaptično plastičnost, kognitivne procese ter procese nagrajevanja in čustvovanja. Za uravnavanje ekscitatornega prenosa pa je bistvenega pomena inhibitorna nevrotransmisija, posredovana preko GABA. Z glutamatomnim sistemom je povezan tudi mehanizem delovanja nekaterih novejših antidepresivov, med potencialnimi kandidati z antidepresivnim delovanjem pa so tudi mediatorji receptorjev GABA (5).

3 EPIDEMIOLOGIJA DEPRESIJE

Glede na podatke Svetovne zdravstvene organizacije za depresijo oboleva 5 % odraslega prebivalstva (8). Za depresijo trpi več žensk kot moških, pri ženskah je življenjska prevalenca okoli 20–25 %, pri moških pa od 7–12 % (9). Prevalenca depresije pričakovano variira skozi življenjska obdobja, glede na podatke iz raziskav je vrh pojavljanja v

starosti 25 let, drugi vrh pa po 50. letu (7). Pri ljudeh s pridruženimi kroničnimi somatskimi obolenji se depresija pojavlja pogosteje kot pri telesno zdravi populaciji. Komorbidna je pri kroničnih boleznih, kot so astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sistemski lupus in atopični dermatitis. Pogosto se pojavi pri nevroloških pacientih, ki imajo pridruženo depresijo v 35 %, zlasti je pogosta po možganski kapi (9). Najpogostejša nevropsihiatrična posledica kapi je vaskularna depresija z 12 mesečno prevalenco 18–33 %. Patofiziologija tovrstne depresije je pogosto pogojena z mestom žilne okvare, simptomi so lahko intenzivnejši in rezistentni na zdravljenje, v ospredju so pogosto kognitivne težave (10). V raziskavi med ambulantno obravnavanimi pacienti so depresijo najpogosteje zaznali pri pacientih s težavami s področja otorinolaringološkega sistema (53 %), največkrat so le-ti navajali težave s kroničnim tinitusom. Drugo najvišjo prevalenco so ugotavljali pri dermatoloških pacientih (39 %), pri katerih lahko obstaja tudi psiho-imunološka povezava, kot v primeru atopičnega dermatitisa, ki ga spremlja povišanje provnetnega citokina interlevkina 6 (IL-6), ki je povišan tudi pri pacientih z depresijo (9). V zadnjem obdobju se je pokazal tudi neugoden vpliv pandemije covid-19 na pojavnost duševnih motenj, najverjetneje preko neposrednih psihosomatskih učinkov ter dolgoročnih gospodarskih in družbenih posledic. Po podatkih raziskav se je povišala predvsem prevalenca depresivnih in anksioznih motenj, še zlasti v mlajši populaciji (11).

4 PREPOZNAVANJE DEPRESIJE

4.1 DIAGNOSTIČNI KRITERIJI ZA DEPRESIJO

Za depresijo so značilne motnje čustvovanja, vedenja, kognicije in nevrovegetativnega funkcioniranja. Pri prepoznavanju depresije si pomagamo z diagnostičnimi kriteriji desete revizije Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10). Leta 2019 je bila objavljena enajsta verzija (MKB-11), ki v Sloveniji v času priprave tega prispevka še ni v uporabi. Simptomi depresivne epizode so v klasifikaciji opisani z uporabo specifikatorjev za izraženost simptomov, kot so stopnja depresije (blaga, zmerna, huda) in stanje remisije (delna ali popolna). Za zmerno in hudo depresivno epizodo je potrebno opredeliti tudi morebitno prisotnost psihotičnih

simptomov. V uporabi so tudi dodatni specifikatorji tipa simptomov, ki opisujejo prisotnost melanholičnih in anksioznih simptomov, ter pridruženih paničnih napadov ali sezonskega vzorca depresije (12, 13). Za prepoznavanje velike depresije uporabljamo tudi Diagnostično statistični priročnik Ameriškega psihiatričnega združenja (DSM-5). Kriteriji DSM-5 za diagnozo depresije zahtevajo prisotnost depresivnega razpoloženja ali anhedonije v trajanju vsaj dveh tednov s spremembo nivoja funkcioniranja ter še vsaj štiri ali več od naštetih simptomov: moten spanec, sprememba v apetitu in telesni masi, psihomotorična upočasnjenost ali agitacija, nizek nivo energije, slabša koncentracija, občutki krivde, ponavljajoče se misli o smrti ali samomoru. Anhedonija predstavlja izgubo interesov ali veselja pri aktivnostih, ki so osebo v preteklosti veselile, v to je vključena tudi izguba interesov za druženje in spolne aktivnosti. Pri mladostnikih se namesto klasičnega depresivnega razpoloženja pogosteje pojavi razdražljivost, ki se lahko kaže kot nezadovoljstvo, znižana toleranca za frustracije, pretirana vznemirjenost ali jeza (14). Razdražljivost je pogosto v ospredju tudi pri kliničnih slikah depresije, značilnih za moške (15, 16). Depresijo pogosto spremljajo občutki manjvrednosti, brezupa, pomanjkanje motivacije, premlevanje o preteklih in prihodnjih pričakovanih neuspehih ter negativne interpretacije nevtralnih dogodkov. To pogosto vodi do občutkov krivde, ki lahko dosežejo blodnjave razsežnosti. Pogosto so depresivni epizodi pridruženi anksiozni simptomi, ki se lahko pojavijo tudi kot prodrom, najpogosteje pri poporodni depresiji (17, 18). Psihomotorična agitacija ali psihomotorična retardacija z upočasnjenostjo telesnih gibov, mišljenja ali govora sta redkejša simptoma, nakazujeta pa resnejšo stopnjo depresije, ki se v najbolj intenzivni obliki kaže kot depresivni stupor (14, 19). Pogoste so samomorilne ideacije v obliki pasivnega razmišljanja, da je življenje nesmiselno in da bi bilo bolje, da bi umrli. V nasprotju so aktivne misli definirane kot razmišljanje o neposredni želji po smrti in samomoru, izdelan samomorilni načrt in samomorilni poskus (20). Za izvedbo samomora so bolj ogroženi moški, samski in osebe z anamnezo preteklih poskusov samomora (6). Občasno so prisotne tudi različne oblike samopoškodovalnega vedenja z namenom zmanjšanja psihične bolečine brez samomorilnega namena (20). Depresijo lahko spremljajo tudi nevrokognitivni deficiti, zlasti motnje pozornosti, koncentracije in spomina, težave pri sprejemanju odločitev, načrtovanju, reševanju problemov ali nezmožnost fleksibilnega mišljenja. Somatski simptomi so značilni za zmerno in hudo obliko depresije. Prisotne so motnje spanja v smislu nespečnosti ali pretirane potrebe po spanju, težave z usnavanjem, prekomernim zbujanjem



ter zgodnje jutranje prebujanje, kot najbolj značilna motnja spanja pri depresiji (14).

Klinične slike depresije so zelo heterogene, noben izmed simptomov ni patognomoničen za depresijo, nekateri so le bolj specifični (anhedonija, diurnalni vzorec, občutki krivde). Zaradi heterogenosti simptomov je depresija lahko spregledana ali pozno diagnosticirana (7). Navedeno je še posebej značilno za atipično depresijo, podtip velike depresivne motnje, ki se kaže z reaktivnostjo razpoloženja (razpoloženje se izboljša kot odziv na dejanske ali potencialno pozitivne dogodke) in še vsaj dvema izmed sledečih simptomov: znatno povečanje telesne mase ali povečanje apetita, povečana potreba po spancu, občutek težkih udov (svinčena paraliza) in dolgotrajen vzorec občutljivosti za zavrnitev v medosebnih odnosih (ni omejeno na epizode motenj razpoloženja), ki povzroči znatno socialno ali poklicno prizadetost (14).

Klinična prezentacija depresije se razlikuje pri moških in ženskah. Ženske največkrat poročajo o nevrovegetativnih simptomih v obliki motenj spanja, sprememb v apetitu in znižani energiji ter ostalih telesnih simptomih (glavoboli, mialgije, gastrointestinalne težave). Pri moških se depresivna epizoda pogosto pokaže z napadi jeze in različnih oblik agresivnega vedenja, prisotna je lahko izguba kontrole nad vedenjem, raba alkohola in prepovedanih substanc ter povišano rizično vedenje (15, 16).

Velik delež pacientov s klinično sliko depresije ob obisku izbranega zdravnika poroča zgolj o telesnih simptomih, zlasti bolečinah v hrbtenici, sklepih, mišicah, glavobolu ter stiskanju v prsih (21, 22, 23), kar lahko vodi v nepotrebne diagnostične postopke in zapoznelo zdravljenje. Po drugi strani imajo pacienti z depresijo povišano tveganje za na-

stanek telesnih bolezni, študije so pokazale povišano tveganje za nastanek sladkorne bolezni, srčno-žilnih bolezni, možganske kapi, hipertenzije, debelosti, onkoloških obolenj in Alzheimerjeve bolezni (6, 7). Psihološke, vedenjske in telesne simptome depresije prikazuje Tabela 1.

4.2 PRESEJALNI VPRAŠALNIKI IN PREISKAVE ZA IZKLJUČITEV ORGANSKIH VZROKOV DEPRESIJE

Pri prepoznavanju depresije si v klinični praksi lahko pomagamo tudi z uporabo presejalnih vprašalnikov in ocenjevalnih lestvic. Pri sumu na depresijo se priporočata dve osnovni presejalni vprašanji (24):

- Ali ste se v zadnjem mesecu pogosto počutili potrti, depresivni ali ste obupavali?
- Ali ste bili v zadnjem mesecu obupani in niste čutili zanimanja, veselja ali užitka pri dejavnostih, ki so se vam običajno zdele prijetne?

Ob sumu na depresijo je priporočljivo opraviti razširjene laboratorijske preiskave krvi, ščitničnih hormonov, vitaminov ter serološke preiskave. Za izključitev organskih vzrokov motnje opravimo tudi slikovno diagnostiko z računalniško tomografijo ali magnetnoresonančno slikanje glave (24). Zaenkrat še ne obstajajo zanesljivi biomarkerji, na podlagi katerih bi lahko potrdili depresivno motnjo. Metaanaliza 97 raziskav, v katerih so proučevali biomarkerje v cerebrospinalni tekočini pri pacientih z unipolarno depresijo in zdravih posameznikih, je pri obolelih z depresijo pokazala višje ravni IL-6, skupnih beljakovin in kortizola ter nižje vrednosti nekaterih drugih biomarkerjev, kot sta BDNF in amiloid β40 (25).

Preglednica 1: Psihološki, vedenjski in telesni simptomi depresije (22).

Table 1: Psychological, behavioral and physical symptoms of depression (22).

Psihološki simptomi	Vedenjski simptomi	Telesni simptomi
depresivno razpoloženje razdražljivost tesnoba pomanjkanje motivacije pomanjkanje volje pomanjkanje energije motnje koncentracije prekomerni občutki krivde obsesivne misli črnogledost in obupnost samomorilne misli	jokavost izbruh jeze konfliktnost socialni umik zmanjšana produktivnost umik v delo zloraba psihoaktivnih snovi samo-poškodbeno vedenje rituali ali kompulzije nasilno vedenje poskus samomora	utrujenost občutek svinčenih okončin motnje spanja motnje apetita spremembe telesne mase glavobol, telesne bolečine krči v mišicah gastrointestinalni krči palpitacije vrtoglavica šumenje v ušesih

5 MITI IN RESNICE O DEPRESIJI

Duševne bolezni še vedno spremlja stigma, zaradi katere se ljudje svojih težav pogosto sramujejo, jih skrivajo ter ne poiščejo strokovne pomoči. Stigma, strah, predvsem pa nepoznavanje simptomov depresije so nekateri izmed razlogov, da se v družbi in predvsem v različnih oblikah medijev pogosto pojavljajo miti glede duševnih bolezni, tudi depresije. Pomembno je, da ločimo mite od dejstev, zato v nadaljevanju navajamo nekaj najpogostejših mitov, povezanih z depresijo.

Vsak je kdaj »depresiven«.

V vsakodnevnem življenju in v medijih pogosto zasledimo uporabo besede depresiven namesto žalosten ali potr. Depresija je več kot le običajna žalost, ki traja krajši čas in je večinoma povezana z zunanjimi dejavniki. Depresija je bolezensko stanje, za katerega so poleg žalosti značilni še drugi čustveni, vedenjski, kognitivni in telesni simptomi, ki trajajo dlje časa in močno ovirajo posameznikovo običajno psihosocialno funkcioniranje. V primeru, da depresija ni ustrezno zdravljena, lahko preide v kronično obliko ali privede do resnih zapletov na delovnem in medosebnem področju, med katerimi je tudi samomorilno vedenje (8, 14, 26).

Depresija ni bolezen, je znak šibkosti.

Pri depresiji so pogosti simptomi negotovosti, neodločnosti in prelaganje opravil na kasneje, pri čemer pa ne gre za šibkost značaja. Depresija ne izbira, zbolijo lahko kdorkoli, ne glede na starost, spol, poklic ali socialni status. Ljudje, ki se soočajo z depresijo, so občasno napačno ocenjeni kot leni, samopomilovalni, zagrenjeni ali karakterni šibki, vendar pojav bolezni ni povezan z njihovim značajem ali močjo (26).

Depresije ni potrebno zdraviti, človek se depresije znebi le z lastnim trudom.

Depresija večinoma ne bo izginila sama od sebe, saj gre za bolezensko stanje, ki zahteva čimprejšnje ustrezno zdravljenje, da preprečimo morebitne zaplete. Nezdravljena depresija lahko vodi v kronificirano obliko, ki jo ima med 10 do 20 % pacientov z depresijo. Predvsem moški imajo pogosto prepričanja, da se depresije lahko znebijo le z lastnim trudom. Nekateri so mnenja, da se je potrebno le aktivirati, iti v družbo, se športno udeleževati itd. Vendar

je zaradi bolezenskih simptomov delazmožnost pri depresiji začasno znižana in v tem primeru lahko vztrajanje pri predbolezenskim nivojem aktivnosti depresijo le poglobi in kronificira (26).

Antidepresivi povzročajo odvisnost.

Ob ukinjanju antidepresivov pacienti navajajo različne simptome, ki so del t. i. ukinitvenega sindroma. Najpogostejši so nespečnost, gripi podobni simptomi, nihanje razpoloženja, omotica in parestezije. Nastopijo kmalu po ukinitvi antidepresiva, trajajo lahko nekaj dni do mesecev. Simptomi niso posledica odvisnosti, temveč gre za stanje zmanjšane občutljivosti serotoninskih receptorjev po kronični izpostavitvi zaviralcem ponovnega privzema serotonina in t. i. *rebound* fenomena (ponovnega pojava simptomov zaradi katerih smo zdravilo predpisali) po prekinitvi blokade serotoninskih in antiholinergičnih receptorjev. Ko antidepresiv ukinemo, se nivo serotonina zniža povsod po telesu. Večje tveganje za pojav ukinitvenega sindroma obstaja pri daljšem časovnem jemanju antidepresivov, večjih odmerkih, kratki razpolovni dobi zdravila, zdravilih z aktivnimi metaboliti, pri mlajših pacientih in ob nenadni ukinitvi antidepresiva (27).

Antidepresivi so povezani s samomorilnim vedenjem.

Ob začetku zdravljenja z antidepresivi pacienti pogosto občutijo prehodno poslabšanje simptomov agitacije in anksioznosti (28). Ob prisotnosti povišane čustvene in vedenjske vznemirjenosti govorimo o aktivacijskem sindromu, ki naj bi bil prisoten ob uvajanju antidepresiva pri 7 % pacientov (28, 29). Pogostejši je pri otrocih in mladostnikih (30). Možen je tudi pojav akatizije, ki jo sicer povezujemo z blokado dopaminskih receptorjev pri uporabi antipsihotikov (31). Zaradi omenjenih simptomov je v začetni fazi zdravljenja prisotno višje tveganje za samomorilno vedenje, zato je pomembno redno spremljanje pacientov (32).

6 OBRAVNAVA PACIENTA Z DEPRESIJO

Pomembno je pravočasno in ustrezno zdravljenje depresije, ki temelji na razpoložljivih bioloških in psihosocialnih pristopih ter upošteva posebnosti v klinični sliki bolezni in individualne posebnosti pacienta. Nezdravljena ali neustrezno zdravljena depresija zmanjšuje kakovost življenja in je vzrok za povečano smrtnost (7). Cilj zdravljenja je popolna remisija



simptomov. Večina raziskav ob navajanju uspešnosti zdravljenja depresije opisuje odgovor na zdravljenje in remisijo. Odgovor na zdravljenje ali delna remisija je opredeljen kot obdobje, ko pacient ne dosega več kriterijev za depresijo, ima pa še nekaj minimalnih simptomov. Svetovano je spremljanje uspešnosti zdravljenja preko vprašalnikov oziroma ocenjevalnih lestvic. V primeru uporabe ocenjevalnih lestvic za depresijo (Hamiltonova lestvica depresivnosti – HAM-D ali Montgomery-Asbergova lestvica – MADRS) predstavlja odgovor na zdravljenje najmanj 50-odstotno znižanje izhodiščnega števila točk. Remisija je opredeljena kot obdobje popolne odsotnosti simptomov in povrnitev funkcioniranja na raven, ki je bila značilna za posameznika pred pojavom bolezni (33). Pri prvem zdravljenju z antidepresivom doseže remisijo 37 % pacientov. Končna stopnja dosežene remisije naj bi bila okoli 70 % (34). Z zdravljenjem epizoda depresije traja od 3 do 6 mesecev, večina pacientov se pozdravi v 12-ih mesecih. Tveganje za ponovno epizodo se viša z vsako ponovitvijo bolezni (35). Pri začetnem zdravljenju zmerne ali hude depresije je najučinkovitejša kombinacija terapije z antidepresivi in psihoterapevtskimi pristopi, med katerimi je prva izbira vedenjsko-kognitivna terapija (VKT) (36). VKT temelji na tehnikah ponovnega kognitivnega strukturiranja (kognitivna restrukturacija), kar pomaga spremeniti izkrivljene misli in napačne razlage ter uporabnika seznaniti s tehnikami, s pomočjo katerih nadomesti neustrezne in negativne misli z bolj zdravimi in pozitivnimi ter ga spodbuja k aktivaciji in izboljšanju vsesplošnega funkcioniranja (7, 26). Pri zmanjševanju depresivne simptomatike je dokazano učinkovita tudi telesna dejavnost, še posebej zunanje aktivnosti kot so hoja, tek, plavanje in ples (37).

Pred začetkom zdravljenja z antidepresivi je pomembno opredeliti morebitne psihiatrične in somatske komorbidnosti in farmakoterapijo, ki jo pacient že prejema. Ob tem je pacienta potrebno seznaniti s terapevtskimi učinki antidepresiva, ki nastopijo po določenem času. Polni učinek antidepresiva se običajno razvije po 4 do 6 tednih. Prav tako opozorimo na potencialne neželene učinke in večinoma prehodno naravo le teh. Pacienti pogosto opustijo zdravljenje, ko se počutijo boljše, zato je smiselno poudariti pomen jemanja zdravila tudi po doseženem izboljšanju (33). V primeru prve depresivne epizode se priporoča zdravljenje z antidepresivom v učinkovitem odmerku vsaj 6 do 9 mesecev po doseženi remisiji, v primeru ponavljajočih se epizod pa je smiselno nadaljevati z vzdrževalnim zdravljenjem vsaj 2 leti (36).

Terapevtsko rezistentna depresija je najpogosteje opredeljena kot depresivna epizoda, neodzivna na zdravljenje z

vsaj dvema antidepresivoma v ustreznem odmerku in trajanju (38). Ob neodzivnosti na zdravljenje uporabimo metode zdravljenja rezistentne depresivne epizode, med katere sodijo menjava antidepresiva, kombinirana terapija (dva antidepresiva, antidepresiv in psihoterapija ter neinvazivna možganska stimulacija) ali ojačevanje odziva (antidepresiv ali zdravila iz druge terapevtske skupine) (36).

7 SKLEP

Klinično pomembna depresija je resna duševna bolezen in predstavlja pomemben vzrok invalidnosti. Človeka prizadene kot celoto, vpliva na njegovo razpoloženje, način razmišljanja, počutje in vedenje. Klinična slika je zelo raznolika, kar otežuje prepoznavanje in pravočasno zdravljenje. Čeprav je depresija ena najpogostejših duševnih bolezni, je z njo povezanih veliko mitov, za katere je pomembno, da jih ločimo od dejstev. Ob upoštevanju posebnosti klinične slike in individualnih značilnosti pacienta je bolezen s kombinacijo bioloških in psihosocialnih pristopov v večini primerov uspešno ozdravljiva.

8 VIRI

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
2. Dadi AF, Miller ER, Bisetegn TA, Mwanri L. Global burden of antenatal depression and its association with adverse birth outcomes: an umbrella review. *BMC Public Health*. 2020;20:173.
3. Sadock BJ. Mood disorders. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/Clinical Psychiatry*, 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2007. p. 527–78.
4. Li Z, Ruan M, Chen J, et al. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci. Bull.* 2021;37:863–80.
5. Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, et al. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry*. 2017;81:886–97.
6. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1).

7. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–312.
8. Depression [Internet]. World Health Organization; 2021 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
9. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8).
10. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke Depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;66:70–80.
11. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700–12.
12. Gaebel W, Stricker J, Kerst A. Changes from ICD-10 to ICD-11 and future directions in psychiatric classification. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(1):7–15.
13. Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. Dosta revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja; 1995. p. 315–87.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. p. 155–88.
15. Chuick CD, Greenfeld JM, Greenberg ST, Shepard SJ, Cochran SV, Haley JT. A qualitative investigation of depression in men. *Psychol Men Masc*. 2009;10(4):302–13.
16. Martin LA, Neighbors HW, Griffith DM. The experience of symptoms of depression in men vs women: analysis of the National Comorbidity Survey Replication: Analysis of the national comorbidity survey replication. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1100–6.
17. Thase ME. The multifactorial presentation of depression in acute care. *J Clin Psychiatry*. 2013;74 Suppl 2:3–8.
18. Tuohy A, McVey C. Subscales measuring symptoms of non-specific depression, anhedonia, and anxiety in the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Clin Psychol*. 2008;47(2):153–69.
19. Rakofsky JJ, Schettler PJ, Kinkead BL, Frank E, Judd LL, Kupfer DJ, et al. The prevalence and severity of depressive symptoms along the spectrum of unipolar depressive disorders: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(11):1084–91.
20. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, et al. Suicide prevention strategies: A systematic review. *JAMA*. 2005;294(16):2064–74.
21. Croghan TW, Schoenbaum M, Sherbourne CD, Koegel P. A framework to improve the quality of treatment for depression in primary care. *Psychiatr Serv*. 2006;57(5):623–30.
22. Cassano P, Fava M. Depression and public health. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):849–57.
23. Kroenke K, Wu J, Bair MJ, Krebs EE, Damush TM, Tu W. Reciprocal relationship between pain and depression: a 12-month longitudinal analysis in primary care. *J Pain*. 2011;12(9):964–73.
24. Konec Juričič N, Roškar S, Lunder L, Mihelič Moličnik P, Lavrenčič Katič A, Lunder D, et al. Prepoznavanje in obravnava depresije in samomorilnosti pri pacientih v ambulantni družinskega zdravnika: priročnik za strokovnjake na primarni zdravstveni ravni. 1. izd. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016.
25. Mousten IV, Sørensen NV, Christensen RHB, Benros ME. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with unipolar depression compared with healthy control individuals: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(6):571–81.
26. Žmitek A. Zbornik Psihoterapevtski ukrepi za vsakdanjo rabo. 1. izd. Psihiatrična bolnišnica Begunje; 2009. p. 21–9.
27. Zwiebel SJ, Viguera AC. Discontinuing antidepressants: Pearls and pitfalls. *Cleve Clin J Med*. 2022;89(1):18–26.
28. Harada T, Inada K, Yamada K, Sakamoto K, Ishigooka J. A prospective naturalistic study of antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2115–21.
29. Murphy TK, Segarra A, Storch EA, Goodman WK. SSRI adverse events: how to monitor and manage. *Int Rev Psychiatry*. 2008;20(2):203–8.
30. Safer DJ, Zito JM. Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(1–2):159–69.
31. Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law. *PLoS Med*. 2006;3(9):e372.
32. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Ambrosi E, Giordano G, Girardi P, et al. Antidepressants and suicide risk: A comprehensive overview. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(9):2861–83.
33. Kores Plesničar B. Osnove psihofarmakoterapije. 2. izd. Maribor: Univerza v Mariboru; 2008. p. 11–40.
34. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(6):449–59.
35. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(10):809–16.
36. Plemenitaš Ilješ A, Drobnič Radobuljac M, Kores Plesničar B, Pregelj P, Škodlar B, Terzić T, et al. Smernice za zdravljenje depresivne motnje. Združenje psihiatrov pri Slovenskem zdravniškem društvu [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <http://ojs.zpsih.si/VV/content/publications>
37. National Institute for Health and Core Excellence. Depression in adults: treatment and management [Internet]. NICE Guideline; 2022 [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
38. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2020;37(2):134–45.



DEPRESIJA PRI ŽENSKAH

DEPRESSION IN WOMEN

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Anja Plemenitaš Ilješ, dr. med.

*Oddelek za psihiatrijo, UKC Maribor,
Ob železnici 30, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: anja.plemenitas@ukc-mb.si

1 UVOD

Depresija je pogosta, resna, ponavljajoča se duševna motnja, povezana z zmanjšano sposobnostjo funkcioniranja, slabšo kakovostjo življenja, medicinsko soobolenostjo in smrtnostjo (1). Ženske obolevajo pogosteje za depresijo (2). Pomembna starostna obdobja za prevalenco depresije pri ženskah so vezana na pozno adolescenco, zgodnjo srednjo odraslo dobo in nato na pozno odraslo dobo (1). Na podlagi obsežnih metaanaliz so poročali o pogostejši pojavnosti depresije pri ženskah v primerjavi z moškimi, kjer je razmerje obetov 1,95 v škodo žensk (2). V dobi odraščanja so mlade ženske pogosteje podvržene depresiji v primerjavi z mladimi moškimi (2). 2 % žensk v rodnem obdobju imajo lahko predmenstrualno disforično motnjo (3). Za ženski spol je tudi specifična obporodna depresija, ki lahko prizadene približno 15 % žensk brez izrazitih razlik v prevalencah pred in po porodu (4). Kasneje v perimenopavzalnem obdobju so ženske ponovno bolj ranljive za razvoj depresije in imajo izrazitejša depresivne simptome v primerjavi s predmenopavzalnimi obdobjem (5).

POVZETEK

Depresija je pogosta bolezen in se pogosteje pojavlja pri ženskah kot pri moških. Pri ženskah se izrazeje pojavlja depresija v času odraščanja in adolescence. Hormonska nihanja, vezana na menstruacijski cikel, lahko povzročajo pri za to občutljivih ženskah predmenstrualno disforično motnjo. V obdobju nosečnosti in po porodu so ženske ponovno bolj podvržene obporodni depresiji, ki zahteva ob skrbi za otroka dodatno pozornost. Tveganje za pojav depresije se ponovno poveča v obdobju menopavze.

KLJUČNE BESEDE:

obporodna depresija, perimenopavzalna depresija, predmenstrualna disforična motnja, zdravljenje

ABSTRACT

Depression is a common disease and occurs more often in women. In women, depression occurs more prominently during growing up and adolescence. Hormonal fluctuations linked to the menstrual cycle can cause premenstrual dysphoric disorder in susceptible women. During pregnancy and after childbirth, women are once again subject to postpartum depression, which requires additional care and taking care of the child. During menopause, the risk of depression increases again.

KEY WORDS:

perimenopause depression, postpartum depression, premenstrual dysphoric disorder, treatment

2 DIAGNOSTICIRANJE IN PRESEJANJE

Za postavljanje diagnoze depresije pri ženskah veljajo splošna diagnostična merila. Evropska mednarodna klasifikacija bolezni, deseta revizija – MKB-10 (6), navaja, da je za bolnika z depresivno epizodo ob časovnem pogoju vsaj dva tedna 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 ničvred-

nosti, psihomotorično upočasnjenost ali nemir. V novejši, enajsti reviziji evropske klasifikacije bolezni – MKB-11 (7) se opis simptomov depresivne epizode ne razlikuje bistveno od MKB-10, vendar klinična ocena sloni tudi na upadu funkcionalnosti pri bolniku.

Pri presejanju na prisotnost depresivne epizode nam lahko pomagajo različni vprašalniki ali ocenске lestvice, ki obenem predstavljajo osnovno sredstvo za sistematično spremljanje poteka bolezni v času in stopnjo odziva na različne načine zdravljenja. Pri depresiji pogosto za presejanje uporabljamo Zungovo samoocenjevalno lestvico depresivnosti (*Zung Self-Rating Depression Scale*) (8), Hamiltonovo lestvico depresivnosti (*HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression*) (9), Montgomery-Åsbergovo lestvico depresivnosti (*MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) (10) in Hospitalno lestvico anksioznosti in depresivnosti (*HADS, The Hospital Anxiety and Depression Scale*) (11). Za presejanje v obporodnem obdobju se največ uporablja Edinburška lestvica poporodne depresije (*EPDS, The Edinburgh postnatal depression scale*) (12, 13).

3 DEPRESIJA PRI ŽENSKAH PO STAROSTNIH OBDOBJIH

Depresijo pri ženskah lahko po starostnih obdobjih razdelimo na depresijo v času odraščanja, predmenstrualno disforično motnjo, obporodno depresijo in depresijo v času

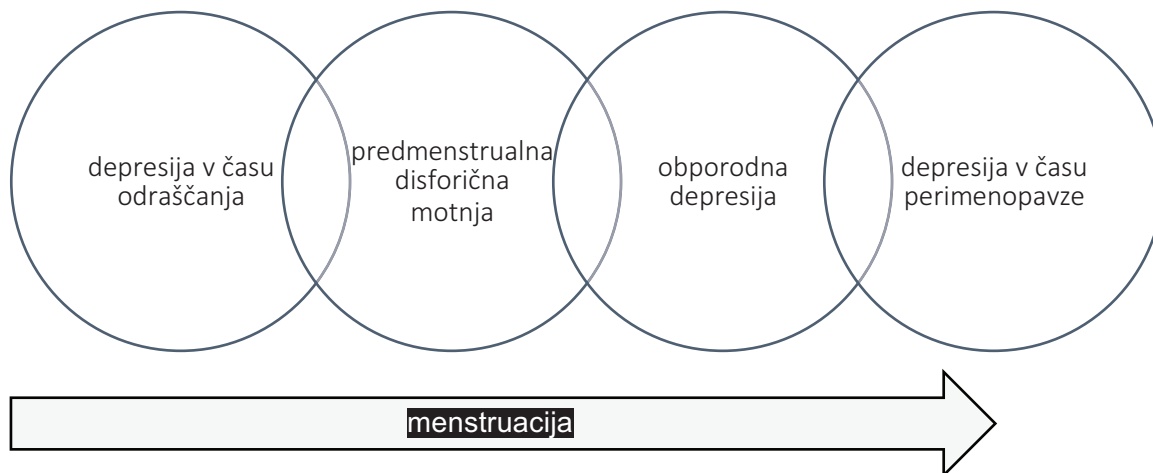
perimenopavze. Slika 1 prikazuje depresijo pri ženskah skozi različna časovna obdobja.

3.1 DEPRESIJA V ČASU ODRAŠČANJA

Dekleta med odraščanjem pogosteje zbolijo za depresijo v primerjavi z odraščajočimi fanti. Razlika pri pojavnosti depresije med spoloma je največja prav v času adolescence, kar se nato v odraslosti nekoliko zmanjša (2). Različni teoretični modeli razlagajo, zakaj se pri dekletih pogosteje pojavlja depresija. Eden od pomembnih dejavnikov se pripisuje

ALI STE VEDELI?

- Ženske obolevajo pogosteje za depresijo v primerjavi z moškimi.
- Depresijo pri ženskah lahko po starostnih obdobjih razdelimo na depresijo v času odraščanja, predmenstrualno disforično motnjo, obporodno depresijo in depresijo v času perimenopavze.
- Pri mladostnicah z depresijo se pogosteje poslužujemo psihoterapevtskih pristopov, saj so pri mladoletnih osebah omejitve predpisovanja antidepresivov.
- Pomembna je hitra prepoznava in učinkovito zdravljenje obporodne depresije.
- Za depresijo v perimenopavzi je značilno, da se pogosteje pojavljajo razdražljivost, čustvena labilnost, sovražnost, težave na področju spanja in somatski ekvivalenti depresivne motnje (utrudljivost, glavoboli, bolečine, vrtoglavost in omotičnost).



Slika 1: Depresija pri ženskah skozi različna časovna obdobja.
Figure 1: Depression in women over different time periods.



temperamentu, ki prisoten od otroštva in zgodnjega otroštva in je pomemben napovednik za poznejšo depresijo. Drugi pomemben dejavnik temelji na kognitivni ranljivosti in stresu (14). V skladu s tema dejavnikoma lahko razliko med spoloma pri depresiji v adolescenci pripišemo specifičnim temperamentalnim potezam in višjim stopnjam negativnega kognitivnega stila pri dekletih v primerjavi s fanti. Negativni kognitivni stil vključuje ruminirajoče sloge odzivanja, negativno dojetje telesne podobe, negativne sklepe o vzročnosti in posledicah kot odgovor na negativen dogodek (14). Dekleta pogosteje poročajo tudi o višjih ravneh stresa (2). Pomembni so tudi biološki dejavniki, kjer so med puberteto in hormonskimi spremembami dekleta bolj povržena depresiji (15). Pod biološke dejavnike so vključeni genetska zasnova, fiziološke in hormonske spremembe (14). Stresorji, povezani s pomembnimi življenjskimi mejniki, so nato bolj enakomerno porazdeljeni kasneje v odrasli dobi, kar vodi do enakomernjših stopenj depresije po starosti za ženske in moške ter do stabilne razlike med spoloma (2).

Pri mladostnicah se pri terapevtskih pristopih poskušamo bolj osredotočati na psihoterapevtske pristope. Pri mladostnih osebah so omejitve predpisovanja antidepresivov. Fluoksetin je antidepresiv z največ dokazi o učinkovitosti v primerjavi s placebom (16). Kljub temu pa so lahko po skrbni presoji učinkoviti tudi drugi antidepresivi iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina kot so sertralin, paroksetin, escitalopram (17).

3.2 PREDMENSTRUALNA DISFORIČNA MOTNJA

Za predmenstrualno disforično motnjo kot je opredeljeno v DSM-5 (Diagnostični in statistični priročnik Ameriškega psi-

hiatričnega združenja, peta izdaja) je značilno, da se vezano na menstruacijski cikel pojavljajo razpoloženski simptomi, kot so nihanje razpoloženja, jeza/razdražljivost, tesnoba in/ali depresija. Poleg razpoloženskih simptomov se lahko pojavljajo tudi težave s koncentracijo, sprememba apetita, hipobulija, utrujenost, zmanjšana zmogljivost koncentracije, občutek preobremenjenosti, občutljivost dojk in bolečine v sklepih ali mišicah, napenjanje, povečana ali zmanjšana potreba po spanju (18). Od predmenstrualnega sindroma ga loči jakost izraženih simptomov in so pri predmenstrualni disforični motnji zelo hudo izraženi in izrazito zmotijo normalno vsakodnevno delovanje posameznice (19).

Biološko ozadje je vezano na spremembe v hormoni med lutealno fazo menstrualnega cikla, kar lahko vodi do sprememb predvsem v serotoninskem sistemu (3). Pri zdravljenju se pri blago izraženih simptomih poslužujemo nemedikamentoznih ukrepov, kot je prikazano v preglednici 1. Pri srednje in hujše izraženih simptomih, ki so vezani na slabšo funkcionalnost, pa se lahko predpišejo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina kontinuirano ali intermitentno (zdravljenje samo v lutealni fazi – začetek na 14. dan ciklusa ali zdravljenje ob pojavu simptomov) (20). Priporoča se začetne odmerke, saj so višji odmerki povezani s pogostejšimi neželenimi učinki (21). Kot učinkovite so se pokazale tudi psihološke intervencije, predvsem vedenjsko kognitivna terapija (22). Glede hormonskega zdravljenja se lahko bolnice posvetujejo z ginekologom ali endokrinologom.

3.3 OBPORODNA DEPRESIJA

V zadnjem obdobju raziskovalci ne razlikujejo več med depresijo v nosečnosti in po porodu, ampak se uveljavlja ter-

Preglednica 1: Nefarmakološki ukrepi pri predmenstrualni disforični motnji (19, 23).

Table 1: Non-pharmacological interventions for premenstrual dysphoric disorder (19, 23).

Nefarmakološki ukrepi pri predmenstrualni disforični motnji	
INTERVENCA	RAZLAGA
Zdravljenje s svetlobo	sprememba v cirkadianem ritmu
Zmanjšan vnos sladkorja in več malih obrokov dnevno	izboljššan transport triptofana
Dodatek kalcija (1 g na dan)	prehranska dopolnila
Dodatek magnezija (360 mg na dan)	
Dodatek vitamina B6 (50 do 100 mg na dan)	
Fizična aktivnost	obvladovanje stresa
Kognitivno vedenjska terapija	

min obporodna ali perinatalna depresija (23). Klinično se obporodna depresija ne razlikuje od depresij v drugih obdobjih oz. življenjskih okoliščinah, čeprav so lahko prisotni nekateri dodatni, specifični simptomi depresije, kot so ambivalentna ali negativna čustva do otroka, preokupacija z otrokovim zdravjem, občutki krivde in nesposobnosti. Prisotni so lahko dodatni stresni dejavniki, kot so skrb za otroka, dvomi o učinkovitosti v starševski vlogi, pomanjkanje podpore v partnerskem odnosu (24). Posledice obporodne depresije so številne, tako za mater in otroka kot tudi odnose v družini (23).

Pomembno je, da jo dovolj hitro prepoznamo in učinkovito zdravimo. 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 (16). Slovenske smernice svetujejo, da bolnice z anamnezo depresivne motnje vzpodbujamo pri načrtovanju nosečnosti, ko so v remisiji. 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 času nosečnosti predpišemo zdravilo z najnižjim tveganjem in v najnižjem učinkovitem odmerku. Če je le mogoče, uporabimo monoterapijo. V nosečnosti so antidepresivi prve izbire selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, največ predpisujemo sertralin. Paroksetin se v nosečnosti odsvetuje zaradi povečanega tveganja za malformacije pri novorojenčih. FDA (Ameriška uprava za prehrano in zdravila) je glede varnosti jemanja zdravil v nosečnosti uporabljala kategorije tveganja ABCDX, od leta 2015 naprej pa se uporablja PLLR (*pregnancy and lactation labeling rule*), ki poda opisno razlago tveganj in kliničnih dilem jemanja zdravila med nosečnostjo, dojenjem in vpliva zdravila na rodnost (16). Z antidepresivi lahko nadaljujemo tudi v času dojenja. Sertralin in paroksetin se najmanj izločata v mleko, medtem ko se fluoksetin izloča v večjih koncentracijah (25, 26). Benzodiazepinom in hipnotikom se v obporodnem obdobju izogibamo (16). Pri FDA je odobren za zdravljenje obporodne depresije tudi antidepresiv breksanolon, ki ga na našem tržišču zaenkrat še ni (27).

3.4 DEPRESIJA V PERIMENOPAVZALNEM OBDOBJU

Depresija srednjih let se pri ženskah kaže s klasičnimi depresivnimi simptomi, običajno v kombinaciji s simptomi menopavze (vazomotorični simptomi, kot so vročinski val-

ovi, nočno potenje, motnje spanja, prebavne motnje) in psihosocialnimi stresorji. Simptomi menopavze so zapleteni, se pojavljajo sočasno in se prekrivajo z depresijo (28). Depresija v perimenopavzi se lahko kaže drugače kot depresija pri ženskah pred menopavzo. Pogosteje se pojavljajo razdražljivost, čustvena labilnost, sovražnost, težave na področju spanja in somatski ekvivalenti depresivne motnje (utrudljivost, glavoboli, bolečine, vrtoglavost in omotičnost) (29).

Pri blago izraženih simptomih se svetuje nemedikamentozne ukrepe z relaksacijskimi tehnikami in psihološkimi ukrepi. Pri ženskah z izrazitejšimi simptomi depresije in upadom funkcioniranja so priporočljivi selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in nadomestna hormonska terapija. Samostojno nadomeščanje estrogenov pa ni tako učinkovito kot pri obvladovanju predmenstrualne disforične motnje v rodnem obdobju (28, 30).

4 SKLEP

Pri zdravljenju depresije pri ženskah se lahko naslonimo na smernice za zdravljenje depresije, ki so bile objavljene nedavno (16). Številne študije kažejo, da se ženske bolje odzivajo na serotonergične antidepresive kot moški (31–35). Druge raziskave kažejo na to, da imajo ženske po menopavzi zmanjšan odziv na antidepresive v primerjavi z mlajšimi ženskami (36, 37). Glede na spol zaenkrat nimamo dovolj dokazov, da bi se pri zdravljenju odločali za različne medikamentozne pristope (38), zato v veliki večini lahko pri zdravljenju sledimo smernicam za unipolarno depresijo (16).

5 LITERATURA

1. Kessler RC, Bromet EJ. *The epidemiology of depression across cultures. Annual review of public health. 2013;34:119-38.*
2. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. *Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. Psychological bulletin. 2017;143(8):783-822.*
3. Yonkers K, Casper R. *Epidemiology and pathogenesis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. In: Barbieri R, Crowley W, editors. UpToDate. Waltham, MA2022.*



4. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *Journal of affective disorders*. 2017;219:86-92.
5. de Kruif M, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the perimenopause: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2016;206:174-80.
6. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization; 2017. Report No.: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. World Health Organization. *ICD-11. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics*: World Health Organization; 2020. Available from: <https://icd.who.int/en>.
8. Zung WW. A Self-Rating Depression Scale. *Archives of general psychiatry*. 1965;12:63-70.
9. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23:56-62.
10. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1979;134:382-9.
11. Snaithe RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health and quality of life outcomes*. 2003;1:29.
12. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1987;150:782-6.
13. Koprivnik P, Plemenitaš A. Pojavnost depresij v poporodnem obdobju v slovenskem vzorcu. *Medicinski razgledi*. 2005;44:139-45.
14. Hyde JS, Mezulis AH, Abramson LY. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychological review*. 2008;115(2):291-313.
15. Graber JA. Pubertal timing and the development of psychopathology in adolescence and beyond. *Hormones and behavior*. 2013;64(2):262-9.
16. Plemenitaš Ilješ A, Drobnič Radobuljac M, Kores Plesničar B, Pregelj P, Škodlar B, Terzić T, et al. *Smernice za zdravljenje depresivne motnje Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; Združenje psihiatrov pri Slovenskem zdravniškem društvu; 2021*.
17. Hazell P. Antidepressants in adolescence. *Aust Prescr*. 2022;45(2):49-52.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth ed*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
19. Janežič K, Dernovšek M. Predmenstruacijski sindrom in predmenstruacijska disforična motnja. *Medicinski razgledi*. 2012;51.
20. Casper R, Yonkers K. *Treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder*. Waltham, MA: UpToDate; 2022. Available from: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>.
21. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2013(6):CD001396.
22. Busse JW, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2009;78(1):6-15.
23. Nacionalni inštitut za javno zdravje. *Duševno zdravje v obporodnem obdobju*: NIJZ; 2022. Available from: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/07/kb_-_dusevno_zdravje_v_obporodnem_obdobju_11_-_web.pdf.
24. Koprivnik P, Plemenitaš A. Zakaj tudi v Sloveniji ne izvajamo presejanja na poporodno depresijo? *Zdrav vestn* 2009;78:261-4.
25. Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D, Ciolino JD, Wisner KL. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Archives of women's mental health*. 2015;18(2):139-46.
26. Molyneux E, Telesia LA, Henshaw C, Boath E, Bradley E, Howard LM. Antidepressants for preventing postnatal depression. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;4:CD004363.
27. Leader LD, O'Connell M, VandenBerg A. Brexanolone for Postpartum Depression: Clinical Evidence and Practical Considerations. *Pharmacotherapy*. 2019;39(11):1105-12.
28. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause*. 2018;25(10):1069-85.
29. Bromberger JT, Epperson CN. Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):663-78.
30. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. Efficacy of Estradiol in Perimenopausal Depression: So Much Promise and So Few Answers. *Depression and anxiety*. 2015;32(8):539-49.
31. Yang SJ, Kim SY, Stewart R, Kim JM, Shin IS, Jung SW, et al. Gender differences in 12-week antidepressant treatment outcomes for a naturalistic secondary care cohort: the CRESCEND study. *Psychiatry research*. 2011;189(1):82-90.
32. Young EA, Kornstein SG, Marcus SM, Harvey AT, Warden D, Wisniewski SR, et al. Sex differences in response to citalopram: a STAR*D report. *Journal of psychiatric research*. 2009;43(5):503-11.
33. Naito S, Sato K, Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, et al. Gender differences in the clinical effects of fluvoxamine and milnacipran in Japanese major depressive patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2007;61(4):421-7.
34. Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, Kolts RL, Brown WA. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2005;25(4):318-24.
35. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Taylor BP, Tisminetzky MS, Petkova E, et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *The American journal of psychiatry*. 2002;159(11):1848-54.
36. Pae CU, Mandelli L, Kim TS, Han C, Masand PS, Marks DM, et al. Effectiveness of antidepressant treatments in premenopausal versus postmenopausal women: a pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2009;63(3):228-35.
37. Frey BN, Lord C, Soares CN. Depression during menopausal transition: a review of treatment strategies and pathophysiological correlates. *Menopause international*. 2008;14(3):123-8.
38. Sramek JJ, Murphy MF, Cutler NR. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2016;18(4):447-57.

IZZIVI V ZDRAVLJENJU DEPRESIJE PRI STAROSTNIKI H: OD IZBIRE ANTIDEPRESIVA DO REZISTENTNE DEPRESIJE

TREATMENT CHALLENGES IN THE DEPRESSION IN THE ELDERLY: FROM ANTIDEPRESSANT SELECTION TO RESISTANT DEPRESSION

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Matej Štuhec, mag. farm., spec. klin. farm.^{1,2}

¹ Psihiatrična bolnišnica Ormož,
Ptujška cesta 33, 2270 Ormož

² Katedra za farmakologijo in eksperimentalno
toksikologijo, Medicinska fakulteta v Mariboru,
Taborska ulica 8, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matejstuhec@gmail.com

POVZETEK

Velika depresivna motnja (depresija) pri starostnikih predstavlja eno izmed najbolj pogostih bolezni v tej populaciji. Depresija je v porastu v razvitih državah. Zdravljenje z zdravili predstavlja osnoven pristop zdravljenja depresije pri starostnikih. Antidepresivi predstavljajo osrednjo skupino zdravil v zdravljenju depresije. Učinkovitosti antidepresivov pri starostnikih so podobne tistim v odrasli populaciji, kar so dokazali v randomiziranih kontroliranih in naturalističnih študijah. Prenosljivosti antidepresivov so različne. Ostala zdravila imajo manjšo vlogo v zdravljenju depresije starostnikov. Izbira zdravila temelji tudi na drugih lastnostih, kot so: komorbidnost, potencialne interakcije med zdravili, primernost zdravil za starostnika, polifarmakoterapija (polifarmacija) ter potencialni neželeni učinki. V članku opisujemo značilnosti zdravljenja depresije starostnikov, z dokazi podprte raziskave ter posledično izbiro zdravil v tej populaciji.

KLJUČNE BESEDE:

antidepresivi, depresija, starostnik, zdravljenje, z dokazi podprta farmakoterapija

ABSTRACT

Major depressive disorder (depression) in the elderly is one of the most common diseases and has recently increased in developed countries. Pharmacotherapy represents a fundamental approach to the treatment of depression in the elderly. Antidepressants are essential medications in depression treatment. The effectiveness of antidepressants in the elderly is similar to that in the adult population, as was shown in randomized controlled and naturalistic studies. The tolerability of antidepressants varies among different groups. Other medications play a minor role in treating depression in the elderly. The choice of drugs is based primarily on other patient characteristics, such as comorbidity, potential drug-drug interactions, suitability of drugs for the elderly, polypharmacotherapy (polypharmacy) and potential adverse effects. In this paper, we describe the characteristics of depression treatment in the elderly, evidence-based pharmacotherapy, and consequently medication selection in this population.

KEY WORDS:

antidepressants, depression, elderly, evidence-based pharmacotherapy, treatment



1 UVOD

Velika depresivna motnja (v nadaljevanju depresija) predstavlja eno izmed najbolj pogostih duševnih motenj v Evropi, pri čemer je letna prevalenca v evropski populaciji v letu 2010 bila 6,9 %. To depresijo postavlja na tretje mesto za anksioznimi motnjami in motnjami spanja. Depresija je v porastu v vseh starostnih skupinah v Evropi (tudi med starostniki) (1). Zdravljenje depresije predstavlja zdravljenje z zdravili (t. i. farmakološko zdravljenje) in nefarmakološko zdravljenje. Zdravila predstavljajo najpomembnejšo obliko zdravljenja v celotni populaciji, pri čemer imajo osrednjo vlogo antidepressivi, sledijo antipsihotiki ter ostala zdravila (npr. stabilizatorji razpoloženja). Veliko bolnikov z depresijo še vedno ni prepoznanih in ustrezno zdravljenih, zato je v obvladovanju depresije pomembna vloga vseh zdravstvenih delavcev (2).

Depresija predstavlja pomembno skupino duševnih motenj. Duševne motnje so natančno opredeljene v diagnostičnih kriterijih, med katerimi se najbolj pogosto uporabljata Mednarodna statistična klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, 10. in 11. verzija oz. MKB-10 ali MKB-11 (*International Classification of Diseases, Eleventh Revision*) in Diagnostični in statistični priročnik duševnih motenj (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-V*) (3, 4). Oba navedena natančno opredeljujeta depresijo. V Evropi najbolj pogosto upora-

bljamo kriterije MKB-10 (sedaj tudi uradno MKB-11), ki depresivne motnje uvrščajo med razpoloženske (afektivne motnje) (4). V prispevku bomo govorili v glavnem o depresivni epizodi ter ponavljajoči se depresivni motnji (v nadaljevanju depresija) pri starostnikih, pri čemer ne bomo govorili o depresivnih epizodah ali fazah drugih motenj (npr. bipolarni motnje).

Depresija je pogosto povezana z anksioznostjo (v 50 % primerov). V primerih trajanja simptomov več kot dve leti pravimo, da gre za kronično depresijo, katero bo imelo kar 20 % bolnikov v akutni fazi. Kronična depresija predstavlja pogosto terapevtsko rezistentno depresijo, kar vodi v slabši potek depresije (2). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije bo depresija v letu 2030 predstavljala največje breme bolezni v svetu med vsemi obolenji (5). Glede na podatke raziskav depresija še vedno ni optimalno zdravljena v vseh primerih, kar predstavlja izziv za zdravstvene delavce. V obsežni ameriški raziskavi Kessler in sod., so avtorji raziskali, da je bilo samo 21,7 % bolnikov z depresijo ustrezno obravnavanih (N = 9090). Avtorji so vključili bolnike, ki so bili stari 18 let ali več, kar pomeni, da so vključili tudi starostnike z depresijo. Avtorji so raziskali, da je bila prevalenca depresije pri starostnikih (definirali kot stare 60 ali več) nižja kot v odrasli populaciji. Opazili so, da se je pojavnost depresije linearno višala od 60. leta naprej (kumulativna življenjska prevalenca je bila približno 10 %). Izmed vseh bolnikov jih je 51,6 % (95-odstotni interval zaupanja, 46,1–57,2) prejelo zdravljenje z zdravili in samo 41,9 % (95-odstotni interval zaupanja, 35,9–47,9) tistih, ki je prejelo antidepressive v 12-mesečnem obdobju, je bilo ustrezno zdravljenih. Avtorji so vključili bolnike na primarnem nivoju zdravstvenega varstva, ki so bili zdravljeni s strani osebnih zdravnikov in zdravnikov psihiatrov (6). Navedena raziskava predstavlja izziv v zdravljenju depresije odraslih in starostnikov in kaže na potrebne intervencije na tem področju.

ALI STE VEDELI?

- Depresija pri starostnikih predstavlja pomembno družbeno breme, zato jo moramo zdraviti z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi in zgodaj pričeti z zdravljenjem, da preprečimo hitro poslabšanje depresije.
- Zdravljenje ponavljajoče depresije je ob vsaki naslednji epizodi manj učinkovito, zato moramo bolnike zadržati v remisiji. To ima prednost pred potencialnimi tveganji zdravljenja, kot so interakcije med zdravili ali potencialni neželeni učinki.
- Antidepressivi predstavljajo osrednjo skupino zdravil v zdravljenju depresije in so podobno učinkoviti, a se razlikujejo predvsem po svojih farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnostih, kar pogosto odtehta izbiro zdravila.

2 ZDRAVLJENJE DEPRESIJE

Zdravljenje depresije obsega farmakološko in nefarmakološko zdravljenje. Nefarmakološko zdravljenje obsega psihoterapijo in elektrokonvulzivno terapijo (ECT). Psihoterapija je prva linija zdravljenja blage depresije pri odraslih in starostnikih, medtem, ko antidepressivi predstavljajo osrednjo strategijo zdravljenja srednje do hude depresije, pri čemer

je seveda kombinacija psihoterapije in farmakoterapije najbolj priporočljiva (7). V literaturi zasledimo metaanalize, kjer so avtorji primerjali zdravljenje z antidepresivi in psihoterapijo. Raziskali so, da so velikosti učinka (*effect sizes*) podobne za psihoterapijo in farmakoterapijo. Dodatno so raziskali, da je v raziskavah bilo zaznati počasnejšo izgubo učinkovitosti zdravljenja pri psihoterapiji kot farmakoterapiji in rahlo večjo učinkovitost farmakoterapije v primerjavi s psihoterapijo. Velikosti učinka so bile izmerjene kot standardizirana razlika povprečij (SMD), kar je za psihoterapijo znašalo 0,5 in za farmakoterapijo 0,5–0,7, kar pomeni, da je vrednost števila oseb, ki jih je potrebno zdraviti, da dosežemo en pozitiven izid v primerjavi s primerjalno skupino (*number needed to treat* oz. NNT) približno 7 (7, 8, 9). Veliko omejitev vseh metaanaliz predstavlja to, da avtorji niso vključili izključno starostnikov (ali da so vključili samo odrasle) (7, 8, 9). Pri starostnikih je uporaba psihoterapije pogosto težavna, saj imajo številni bolniki fizične in kognitivne omejitve (npr. demenca, težave s sluhom, težave z motoričnim sistemom), ki ovirajo proces psihoterapije. Navedeno izpostavlja zdravljenje z zdravili kot ključen pristop zdravljenja v tej populaciji (10, 11, 11, 13). V nadaljevanju bomo bolj natančno opisali zdravljenje z zdravili, psihoterapija pa je obsežno opisana drugje (11, 11, 13).

Antidepresivi predstavljajo ključno skupino zdravil v zdravljenju depresije. Zdravljenje z zdravili ima pomembna cilja zdravljenja – odziv in remisija. Odziv pomeni izboljšanje začetnega stanja depresije, remisija pa praktično popolna odsotnost začetnih simptomov depresije (merjeno z uporabo različnih validiranih lestvic, kot je npr. Hamiltonova lestvica) (7). Remisija tako predstavlja osrednji cilj zdravljenja v vseh starostnih skupinah. Antidepresivi se uvajajo v začetni fazi (titracijski fazi zdravljenja), ki traja predvidoma 6–12 tednov. V tej fazi je primarni cilj odziv na zdravilo in odsotnost neželenih učinkov zdravljenja, kar vodi lahko do popolne remisije, ki je glavni cilj zdravljenja ob koncu akutne faze. V kolikor je remisija dosežena, bolniki vstopijo v vzdrževalno fazo zdravljenja, ki traja predvidoma 6–12 mesecev, pri čemer je obdobje čakanja na učinke antidepresivov pri starostnikih pogosto podaljšano (10). V primerih ponovitve depresivne epizode se to obdobje lahko podaljša, kar pomeni, da bolniki po številnih depresivnih epizodah prejemajo antidepresive praktično trajno (10).

Pri starostnikih imamo nekatere pomembne posebnosti v zdravljenju depresije, ki so intenzivno opisane v novejših smernicah in so vezane predvsem na izbiro zdravila glede na ostale posebnosti (npr. verjetnost neželenih učinkov, prisotnost polifarmakoterapije oz. polifarmacije in prisotnost somatskih obolenj) (11, 11, 13). Glede na kanadske naj-

novejše smernice za zdravljenje depresije starostnikov se predlaga začetno zdravljenje s psihoterapijo v primerih blage depresije (depresija je praviloma definirana kot blaga, zmerna in huda glede na število doseženih točk po različnih lestvicah pred zdravljenjem z zdravili) (11). Zdravila se uvedejo po štirih tednih neuspešne psihoterapije. Pri starostnikih z zmerno depresijo se priporoča antidepresiv ali psihoterapija ali oboje (moč priporočila A, kar je zavedeno kot priporočilo, ki temelji na najkvalitetnejših dokazih, pridobljenih iz dobro zasnovanih randomiziranih študij). Pri hudi depresiji se svetuje kombinacijo obojega. Zdravilo izbora je sertralin ali duloksetin. Alternativa je escitalopram (problem pri escitalopramu predstavlja podaljšanje intervala QT in kombinacije z zdravili, ki podaljšujejo QT; moč priporočila A). V prejšnji verziji priporočil je bil med zdravili prvega izbora še mirtazapin, katerega so iz priporočil umaknili zaradi sedativnih in metabolnih neželenih učinkov zdravila. Predlaga se tudi zdravljenje z antidepresivi, ki imajo minimalni antiholinergični potencial in malo interakcij med zdravili (moč priporočila D). Bolnike je potrebno opazovati na 1–2 tedna po uvedbi zdravljenja. Če ni dosežene remisije po 4 tednih, se predlaga nadaljevanje zdravljenja z monoterapijo ali augmentacija z litijem ali antipsihotikom (npr. aripiprazol) ali psihoterapijo. Aripiprazol navajajo kot učinkovino izbora pri starostnikih (NNT = 6). Avtorji smernic navajajo, da imamo pozitivne študije o uporabi antidepresivov in antipsihotikov pri starostnikih. ECT uporabimo po 4–8-tedenski neuspešni terapiji s kombinacijo zdravil (moč priporočila B) (11). Triciklični antidepresivi (TCA) niso priporočljivi, razen v izjemnih primerih, ko ni druge možnosti. Paroksetina se ne priporoča zaradi njegovih antiholinergičnih lastnosti, fluoksetina ne zaradi dolgega razpolovnega časa. Svetujejo redno spremljanje natrija v plazmi (2–4 tedne po uvedbi antidepresiva SSRI/SNRI), manj težav v tem pogledu povzročajo TCA, bupropion in mirtazapin (moč priporočila C). Avtorji smernic kot zelo učinkovit ukrep v zdravljenju predlagajo multidisciplinarni pristop različnih strokovnjakov (moč priporočila A) (11). Starostniki so vključeni tudi v posebna poglavja najnovejših NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) smernic za zdravljenje depresije (2022) in smernic Ameriškega združenja za psihologijo (2019), kar navajamo v nadaljevanju (11, 13). Antidepresivi so statistično bolj učinkoviti pri tej populaciji v doseganju remisije kot zdravljenje s placebom (45 % vs. 35 %). Pri uporabi antidepresivov je potrebno pregledati ostala stanja ter interakcije med zdravili (npr. somatska stanja). Neželeni učinki so bolj pogosti pri antidepresivih kot pri placebo, zato je pomembno pozorno spremljanje bolnikov, prav tako je povečana verjetnost pad-



cev (predvsem pri antidepresivih, ki povečajo verjetnost za sedacijo in padec krvnega tlaka, npr. TCA). Pri večini antidepresivov je povečana verjetnost hiponatriemije (diuretiki dodatno povečajo verjetnost, predvsem tiazidni diuretiki), veliko podatkov je za SSRI-je in inhibitorje ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI-je). Avtorji smernic navajajo, da pri blagi do zmerni depresiji, če je le mogoče, uporabimo najprej nefarmakološke ukrepe. Sledijo farmakološki ukrepi. Najbolj se priporoča uporaba SSRI-jev, SNRI-jev in bupropiona. Avtorji od vseh antidepresivov najbolj priporočajo uporabo sertralina, ki ima malo interakcij z ostalimi zdravili in dobro prenosljivost. Kot opcijo navajajo ECT predvsem pri depresiji s psihotičnimi simptomi in bolnikih, ki ne jemljejo zdravil redno. V večini primerov depresije je pri starostnikih potreben daljši čas za odziv na zdravilo kot pri odraslih (10–12 tednov), kar podaljšuje trajanje doseganja remisije in izpostavlja pomen čakanja na učinek, s čimer se izognemo prehitri menjavi antidepresiva (11, 13). Za primerjavo različnih strategij v praksi se najbolj pogosto uporablja ameriška naturalistična raziskava, ki predstavlja mejnik pri primerjalni učinkovitosti v realnem kliničnem okolju antidepresivov – raziskava STAR-D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*). Gre za naturalistično prospektivno raziskavo odprtega tipa (N = 4041 bolnikov) iz leta 2006, kjer so raziskovali dogodke ob prvi neuspešni terapiji z antidepresivi na primarnem nivoju zdravstvenega varstva pri bolnikih z depresijo. Avtorji so v raziskavo vključili vse odrasle bolnike (tudi starostnike) (14). V prvi stopnji (14 tednov) so bolniki z depresijo prejeli citalopram in dosegli 28–33 % remisije in odziv v 47 % primerov. V drugi stopnji so bolniki, ki niso dosegli remisije v prvi stopnji, prejeli dodatno zdravilo (buspiron, bupropion ali psihoterapijo) ali drugo zdravilo (sertralin, venlafaksin, bupropion ali psihoterapijo). Rezultati so bili podobni, ne glede na izbrano strategijo, kar je vodilo v dodatnih 15 % remisije. V nadaljevanju so bolniki, ki niso dosegli remisije, vstopili še v tretjo in četrto fazo zdravljenja, kar je celokupno prispevalo približno 67 % remisije in tretjino bolnikov, ki so bili neodzivni tudi na štiri zaporedna zdravljenja (14). Rezultati navedene raziskave kažejo, da številni bolniki v praksi prejemajo kombinacije antidepresivov za obvladovanje depresije, a tudi pri nekaterih to ni dovolj za doseganje remisije, kar privede do kronične depresije. Omejitev raziskave predstavlja dejstvo, da avtorji niso proučevali zgolj starostnikov, ampak so vključili starostnike v odraslo populacijo. Za rezistentne oblike depresije (neodzivnost na dve strategiji) se uporabljajo številne strategije zdravljenja, npr. monoterapija litija ali kot dodatek antidepresivom, antipsihotiki v kombinacijah z antidepresivi, dodatek hormonov ščitnice, kombinacije antidepresivov ter

dodatek stabilizatorjev razpoloženja. Večino teh dokazov temelji na priporočilih za odraslo populacijo, zato so na tem področju potrebne nove raziskave (14, 15).

Učinkovitost in prenosljivost antidepresivov pri starostnikih je bila raziskana tudi v metaanalizah, kjer so raziskovalci proučevali izključno populacijo starostnikov z depresijo (16, 17, 18). V prvi enosmerni metaanalizi so raziskovalci vključili 12 randomiziranih kontroliranih raziskav, kjer so primerjali učinkovitost in prenosljivost antidepresivov v primerjavi s placebom pri starostnikih z depresijo (65 let ali več). Raziskali so, da SSRI-ji niso bili statistično značilneje učinkovitejši kot placebo v doseganju remisije (razmerje obetov oz. OR 0,79, 95-odstotni interval zaupanja oz. CI 0,61–1,03) ali odzivu na zdravljenje (OR 0,86, 95-odstotni CI 0,51–1,10) po osmih tednih zdravljenja depresije. Nasprotno, SSRI-ji so se izkazali za bolj učinkovite v preventivi ponovnega zagona depresije (t. i. relaps) kot placebo, v vzdrževalnem obdobju zdravljenja depresije (OR 0,22, 95 % CI 0,13–0,36; NNT = 5, 95 % CI 3–6; N = 2). Duloksetin se je izkazal za statistično značilneje učinkovitejši kot placebo v doseganju remisije (OR 1,78, 95 % CI 1,20–2,65; NNT = 9; 95 % CI 6–20; N = 3) in odziva na zdravljenje (OR 1,83, 95 % CI 1,96–4,08; N = 2) pri ponavljajoči se depresivni motnji v 8 tednih zdravljenja. Na drugi strani je bila verjetnost za neželene učinke pri duloksetinu večja (16). V drugi metaanalizi so raziskovalci primerjali učinkovitost in varnost antidepresivov pri starostnikih, ki so hkrati sodili med krhke starostnike (*frailty*) (n = 2704 udeležencev, N = 9) (17). Avtorji so raziskali, da ni bilo statistično značilne razlike v odzivu in remisiji, ko so antidepresive proučevali v primerjavi s placebom. Pri bolnikih, zdravljenih z antidepresivi, je bilo 45,3 % odzivnih na zdravilo in 40,5 % na placebo. Remisijo je doseglo 33,3 % bolnikov z antidepresivi in 31,3 % s placebom. Več bolnikov je zapustilo raziskave zaradi pojava neželenih učinkov pri antidepresivih (13 %) kot pri placebo (5,8 %) (razmerje tveganja oz. RR 2,30, 95 % CI 1,45–3,63; *number needed to harm* oz. NNH 14, 95 % CI 10–28). Neželeni učinki so bili v večini blagi (17). Omejitev obeh metaanaliz predstavlja nizka ali srednja stopnja kvalitete dokazov in številne raziskave z relativno majhnim vzorcem bolnikov in kratkotrajne raziskave. Ti rezultati pa niso v skladu z rezultati tretje metaanalize, kjer so raziskovalci primerjali učinkovitost antidepresivov napram placebo v obliki delnega odziva, in so se antidepresivi izkazali za statistično značilneje učinkovitejše kot placebo (RR za sertralin 1,28, RR za duloksetin 1,62 in RR za paroksetin 1,48) (18). Rezultati vseh metaanaliz kažejo, da so antidepresivi sicer učinkoviti, a je potrebno večinoma počakati ustrezno dolgo na odziv in doseganje

remisije (klinično pomembno). Na drugi strani izkazujejo učinkovitost v preprečevanju relapsa (dolgotrajna učinkovitost), kar preprečuje pojav nove epizode pri bolnikih v remisiji (z vsako naslednjo epizodo depresije pri bolnikih je učinkovitost antidepresivov manjša) in dosegajo srednje do nizke velikosti učinka (NNT-ji okoli 7–10) (14). Na drugi strani so avtorji v mrežni metaanalizi primerjali pojav neželenih učinkov pri antidepresivih v vseh mogočih primerjavah v sistemu navedene mrežne metaanalize (18). Raziskali so, da sta duloksetin in venlafaksin v večjem obsegu statistično značilneje povzročala slabost pri bolnikih kot placebo (RR = 3,18 za duloksetin in RR = 2,94 za venlafaksin). V primerjavi s placebo je imel sertralin najmanjšo verjetnost za neželene učinke slabosti napram placebo, pri čemer razlika ni bila statistično značilna (RR = 1,1). Podobno so se izkazali vsi ostali SSRI-ji (citalopram, escitalopram in paroksetin) (18).

Ti rezultati so v skladu z rezultati sistematičnega pregleda, v katerem sta raziskovalca Štuhec in Serra-Mestres predlagala uporabo sertralina pri starostnikih s polifarmacijo, ki sicer predstavljajo zelo pomembno populacijo starostnikov v realnem kliničnem okolju (19).

Na izbiro antidepresiva vplivajo še nekatere druge lastnosti, kot so prisotnost potencialnih interakcij med zdravili, kontraindikacij (npr. pri duloksetinu neurejena hipertenzija ter zelo okrnjeno delovanje ledvic), manjša primernost antidepresiva za starostnike (t. i. potencialno neprimerna zdravila starostnike oz. PIM), farmakokinetične lastnosti (npr. razpolovni čas zdravila), potencialni neželeni učinki in izkušnje zdravnika ter nekateri ostali dejavniki. Na listi PRISCUS (PIM lista) in Beersovih kriterijih so navedeni TCA, monoaminooksidazni inhibitorji (MAO-inhibitorji), pri čemer je na listi PRISCUS priporočilo uporabe SSRI-jev ter trazodona v tej populaciji (20, 21). Na Beersovi kriterijih je prav tako priporočilo o neuporabi TCA (npr. amitriptilin), paroksetina (močno priporočilo in visoka kvaliteta dokazov). Beersovi kriteriji prav tako vključujejo priporočilo proti neuporabi antidepresivov in antipsihotikov ob sočasno 2 zdravilih s področja delovanja na centralno živčni sistem (npr. benzodiazepini) (21). Zdravljenje depresije z antidepresivi je torej relativno učinkovito in varno zdravljenje. Sčasoma antidepresivi izgubljajo svojo učinkovitost zaradi prilagoditve oz. desenzitizacije receptorjev (10). Na tem mestu je potrebno izpostaviti še najnovejši antidepresiv vortiooksetin, ki se pogosto uporablja za zdravljenje rezistentne depresije, ima večreceptorski sistem delovanja in priporočen odmerek za starostnike je 10 mg (polovico odmerka za odraslega). Bolniki imajo pogosto težave s slabostjo, zato je boljše zdravilo vzeti z obrokom. V praksi se pogosto uporablja po neuspešnem zdravljenju s predhodnim antidepresivom (10). Velja

za učinkovito zdravilo, nima aktivnih metabolitov in ima nizki potencial za interakcije med zdravili (10). Raziskovali so ga v primerih neučinkovitosti SSRI-jev ali SNRI-jev v zdravljenju depresije in ga primerjali z agomelatinom v dvojno slepi randomizirani raziskavi, pri čemer je bil statistično značilneje učinkovitejši od agomelatina (pomembno sporočilo, s katerim zdravilom pričeti zdraviti v praksi). Avtorji so kot primarni izid študije izbrali spremembo v učinkovitosti glede na začetek zdravljenja v 12 tednih zdravljenja. Vortiooksetin je povzročal več slabosti kot agomelatin, a tudi manj zaspanosti. Omejitve raziskave predstavlja sorazmerno nizko število starostnikov, ki so bili vključeni v raziskavo, zato so potrebne nove raziskave na tem področju (22). Ob tem je potrebno omeniti tudi zdravila z izvlečki šentjanževke, ki so indicirana za zdravljenje simptomov blagih depresivnih stanj. Zaradi interakcij med zdravili in učinkovinami iz šentjanževke morajo biti farmacevti še posebej pozorni pri izdaji zdravil z izvlečki šentjanževke in zdravnika opozoriti, da se ne pojavi v kombinaciji z antidepresivom ali ne vstopa v pomembne interakcije med zdravili (zdravnik pogosto nima vpogleda v zdravila brez recepta). Zdravila z izvlečki šentjanževke zaradi velike verjetnosti interakcij niso priporočljiva v zdravljenju starostnikov (11, 11). Pomembno vlogo v zdravljenju depresije starostnikov s polifarmakoterapijo ima tudi sodelovanje s kliničnim farmacevtom, kar je bilo dokazano v ambulantah farmacevta svetovalca v Sloveniji. Sledenje smernicam se je po intervencijah v obliki farmakoterapijskega pregleda statistično značilno izboljšalo (23). Prav tako pomembno vlogo v izbiri zdravila lahko predstavlja zmožnost bolnika za jemanje zdravila.

Farmakološke skupine antidepresivov, učinkovine in vzdrževalni odmerki v Sloveniji (povzeti po Povzetku glavnih značilnosti zdravila) so podani v preglednici 1. V praksi ima večina bolnikov navedene odmerke, a je potrebna previdnost pri prenizkih odmerkih, ki so lahko razlog za neuspešnost terapije. V praksi imamo malo podatkov o primerjalni učinkovitosti odmerkov posameznih antidepresivov v zdravljenju starostnikov z depresijo, zato se predlaga počasna titracija in priporočeni odmerki za starostnike, ki so praviloma nižji kot priporočeni odmerki za odraslo populacijo (10, 24).

3 SKLEPI

Starostniki z depresijo predstavljajo ranljivo skupino bolnikov, zato je zdravljenje depresije pri njih zelo pomembno in vodi do zmanjšane verjetnosti za poslabšanje stanja depresije.

Preglednica 1: Farmakološke skupine antidepresivov, učinkovine in vzdrževalni odmerki v Sloveniji za odrasle bolnike in starostnike. Odmerki za zdravljenje depresije so povzeti po povzetku glavnih značilnosti posameznega zdravila.

Table 1: Antidepressant groups, medications and daily recommended doses for adults and elderly patients with depression in Slovenia (doses for the treatment of depression are summarized according to the summary of the Summary of Product Characteristics).

Farmakološka skupina antidepresivov	Učinkovina in vzdrževalni odmerki
TCA – triciklični antidepresivi	<p>Odrasli: Amitriptilin (50–100 mg), maprotilin (75–150 mg)</p> <p>Starostniki: Amitriptilin. Priporočeni začetni odmerek je 10–25 mg zvečer. Odmerke, večje od 75 mg, je treba uporabljati previdno. Na splošno se priporoča, da se zdravljenje začne z nižjim odmerkom kot je priporočeno za odrasle.</p> <p>Maprotilin: V splošnem se priporočajo manjši odmerki. Priporočeni začetni odmerek je 10 mg trikrat dnevno ali 25 mg enkrat dnevno. Odmerek se lahko, če je to potrebno, postopno povečuje do 25 mg trikrat dnevno ali 75 mg enkrat dnevno.</p>
MAO – monoaminooksidazni inhibitorji	<p>Odrasli: Moklobemid (150–600 mg)</p> <p>Starostniki: Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka zdravila ni potrebno.</p>
SSRI – selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina	<p>Odrasli: Citalopram (20–40 mg), escitalopram (10–20 mg), fluoksetin (20–60 mg), sertralin (50–200 mg), paroksetin (20–60 mg)</p> <p>Starostniki: Sertralin (ni posebnega priporočila odmerjanja za starejše, le, da je pri starejših bolnikih treba zdravilo odmerjati previdno, saj je tveganje za hiponatriemijo pri njih lahko večje), escitalopram (začetni odmerek je 5 mg enkrat dnevno glede na odziv posameznega bolnika se lahko odmerek zviša do največ 10 mg dnevno), fluoksetin (pri višanju odmerka je potrebna previdnost, odmerek pa naj v splošnem ne presega 40 mg na dan, najvišji priporočeni odmerek je 60 mg/dan), paroksetin (pri starejših osebah se pojavijo zvišane plazemske koncentracije paroksetina, vendar se obseg koncentracij sklada s tistim, ki so ga opazili pri mlajših osebah, odmerjanje je potrebno pričeti z začetnim odmerkom za odrasle, nekaterim bolnikom lahko koristi povečevanje odmerka, vendar pa največji odmerek ne sme preseči 40 mg dnevno).</p>
SNRI – inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina	<p>Odrasli: Duloksetin (30–120 mg), venlafaksin (75–375 mg)</p> <p>Starostniki: Duloksetin (potrebna previdnost, posebno z odmerkom 120 mg dnevno, na voljo malo podatkov), venlafaksin (posebno prilagajanje odmerka venlafaksina zaradi starosti ni potrebno).</p>

NRI – inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina	Odrasli: Reboksetin (4–12 mg) Starostniki: Reboksetina, tako kot drugih antidepresivov, ki jih niso preskušali ob nadzoru s placebom, za uporabo pri starejših ni mogoče priporočiti.
NaSSA – noradrenergični in selektivni serotoninški antidepresivi	Odrasli: Mirtazapin (15–45 mg) Starostniki: Priporočeni dnevni odmerek je enak kot pri odraslih.
NDRI – inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in dopamina	Odrasli: Bupropion (150–300 mg) Starostniki: Pri starejših ljudeh se je učinkovitost izkazala za nezanesljivo. V kliničnem preskušanju je bil pri starejših ljudeh uporabljen enak režim odmerjanja kot pri odraslih.
SARI – serotoninški antagonisti in inhibitorji ponovnega privzema serotonina	Odrasli: Trazodon (150–600 mg) Starostniki: Na splošno se je treba pri teh bolnikih izogibati enkratnim odmerkom, večjim od 100 mg. Malo verjetno je, da bo potrebno preseči odmerek 300 mg na dan.
Ostali	Odrasli: Agomelatin (25–50 mg), tianepin (12,5–37,5 mg), vortiooksetin (10–20 mg) Starostniki: Agomelatin: Učinkovitost in varnost agomelatina (25 do 50 mg/dan) sta bili dokazani pri starejših bolnikih z depresijo (< 75 let). Pri bolnikih ≥ 75 let učinka niso dokazali. Agomelatin se zato v tej starostni skupini bolnikov ne sme uporabljati. Tianepin: Učinkovitost in varnost tianeptina sta bili dokazani pri starejših bolnikih z depresijo (≥ 65 let). Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Pri krhkih starejših bolnikih (< 55 kg) je odmerjanje omejeno na 2 tableti/dan. Vortiooksetin: Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, je za začetni odmerek treba uporabljati najnižji učinkovit odmerek, 5 mg vortiooksetina enkrat na dan. Pri zdravljenju z odmerki, višjimi od 10 mg vortiooksetina enkrat na dan, je pri bolnikih, starih ≥ 65 let, potrebna previdnost, saj so podatki omejeni.
Naravni pripravki	Izvleček šentjanževke (ni posebnih omejitev glede na starostnike)

Antidepresivi predstavljajo ključno skupino zdravil v zdravljenju, pri čemer imata največ priporočil za uporabo v tej populaciji sertralin in duloksetin. Učinkovitost antidepresivov

kaže nizke do srednje velikosti učinka in je primerljiva z odraslo populacijo, ampak so starostniki bolj občutljivi na neželene učinke. Na izbiro zdravil vplivajo dodatno tudi

številni ostali parametri, kot sta prisotnost drugih bolezni in številnih zdravil, zato je potrebno pri izbiri zdravila upoštevati celosten pristop v zdravljenju depresije.

4 VIRI

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–79.
2. Kessler RC, Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, et al. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl* 1996; 30: 17–30.
3. American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
4. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)*. <https://icd.who.int/browse10/2019/en> Dostop 3-3-2023.
5. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* 2018; 392(10161): 2299–2312.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289: 3095–105.
7. Practice guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition, APA. American Psychiatric Association (APA) treatment guidelines (2010). https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf Dostop 3-3-2023.
8. Cristea IA, Gentili C, Pietrini P, Cuijpers P. Sponsorship bias in the comparative efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017; 210: 16–23.
9. Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1219–29.
10. Stahl S. *Stahl's Essential Psychopharmacology, 4th Edition*, Cambridge UK, 626 strani, 2013.
11. Kanadske smernice v zdravljenju depresije. CCSMH Depression Guidelines. https://ccsmh.ca/wp-content/uploads/2021/06/CCSMH_Depression_Guidelines_FIN_AL_EN.pdf Dostop 3-3-2023.
12. *Depression in adults: treatment and management NICE guideline [NG222]* Published: 29 June 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222> Dostop 3-3-2023.
13. American Psychological Association. (2019). *Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts*. <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf> Dostop 3-3-2023.
14. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, 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): 1905–1917.
15. Carvalho AF, Machado JR, Cavalcante JL. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22: 7–12.
16. Tham A, Jonsson U, Andersson G, Söderlund A, Allard P, Bertilsson G. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – a systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 205: 1–12.
17. Mallery L, MacLeod T, Allen M, et al. Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: questionable benefit and considerations for frailty. *BMC Geriatr* 2019; 19: 306.
18. Thorlund K, Druyts E, Wu P, Balijepalli C, Keohane D, Mills E. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 1002–9.
19. Stuhec M, Serra-Mestres J. Antidepressant drugs for older patients on polypharmacy: a systematic review reveals best evidence for sertraline. *Global Psychiatry* 2018; 1: 17–24.
20. Holt S, Schimedel S, Thürmann AP. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 543–51.
21. American Geriatrics Society. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 674–694.
22. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29(5): 470–82.
23. Stuhec M, Lah L. Clinical pharmacist interventions in elderly patients with mental disorders in primary care focused on psychotropics: a retrospective pre-post observational study. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021; 22: 11: 20451253211011007.
24. Povzetki o glavnih značilnostih zdravila (povzeto iz Centralne baze zdravil). <http://www.cbz.si/> Dostop 3-3-2023.

DEPRESIJA KOT SPREMLJEVALKA TELESNIH BOLEZNI

DEPRESSION AS A FREQUENT COMPANION OF PHYSICAL ILLNESSES

AVTORJA / AUTHORS:

doc. dr. Janez Rifel, dr. med.

prof. dr. Marija Petek Šter, dr. med.

*Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani,
Katedra za družinsko medicino,
Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marija.petek-ster@mf.uni-lj.si

1 UVOD

Mnogi odrasli, predvsem starejši, imajo več kot eno kronično stanje; takrat govorimo o konceptu multimorbidnosti. Pogosta je kombinacija telesnih bolezni in duševne motnje. Depresija je približno 2- do 3-krat pogostejša pri bolnikih s kroničnimi telesnimi zdravstvenimi težavami kot pri ljudeh z dobrim fizičnim zdravjem in se pojavi pri približno 20 % ljudi s kroničnimi telesnimi zdravstvenimi težavami. Depresija je povezana z mnogo kroničnimi boleznimi, kot so: sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni, raki, debelost,

POVZETEK

Depresija je pogosta spremljevalka telesnih bolezni, predvsem kadar te pomembno vplivajo na bolnikovo vsakodnevno življenje. Na sočasno pojavnost depresije moramo biti pozorni pri bolnikih s sladkorno boleznijo, srčno-žilnimi boleznimi, nevrološkimi in nevrodegenerativnimi boleznimi, bolnikih z rakom ter bolnikih s kronično bolečino. Pri najbolj ogroženih skupinah bolnikov je smiselno izvajati presajanje na prisotnost depresije z uporabo vprašalnikov. Pri zdravljenju depresije pri multimorbidnih je potrebno upoštevati prisotnost sočasnih bolezni in biti pozoren na morebitne interakcije med predpisanimi zdravili. Obravnavanje multimorbidnega bolnika mora biti poglobljena, v bolnika usmerjena in pogosto zahteva sodelovanje več članov zdravstvenega tima.

KLJUČNE BESEDE:

depresija, interakcija, multimorbidnost, presejanje, telesna bolezen

ABSTRACT

Depression is a frequent companion of physical illnesses, especially when these significantly affect patient's daily life. We have to pay attention to the co-occurrence of depression in patients with diabetes, cardiovascular diseases, neurological and neurodegenerative diseases, cancer patients, and patients with chronic pain. In the most at-risk groups of patients, screening for the presence of depression using questionnaires might be recommended. In the treatment of depression with the simultaneous presence of physical illness and the use of various drugs, it is necessary to take into account the presence of concomitant diseases and conditions and possible interactions between drugs. The treatment of a multimorbid patient must be in-depth, patient-oriented and often requires the inclusion of several healthcare team members.

KEY WORDS:

depression, interaction, multimorbidity, physical illness, screening

osteoartritis, kronična revmatološka obolenja, kronična bolečina, gastroezofagealna refluksna bolezen, kronična ledvična bolezen, nevrodegenerativna stanja, vključno s Parkinsonovo boleznijo in demenco. Sočasna pojavnost



telesnih in duševnih bolezni je vsaj deloma posledica skupnih okoljskih in bioloških tveganj (1).

2 KONCEPT MULTIMORBIDNOSTI

Multimorbidnost je Svetovna zdravstvena organizacija leta 2016 opredelila kot sočasno prisotnost dveh ali več kroničnih stanj pri istem posamezniku. Od leta 1990 do 2010 se je na Nizozemskem razširjenost kroničnih bolezni podvojila, delež bolnikov s štirimi ali več kroničnimi boleznimi pa se je povečal za približno 300 % (2).

V retrospektivni analizi, ki so jo naredili Angleži na vzorcu več kot 400.000 odraslih, starejših od 18 let, je bila pogostnost multimorbidnosti 27,2 %. Najpogostejša stanja so bila arterijska hipertenzija (18,2 %), depresija in anksioznost (10,3 %) in kronična bolečina v 10,1 %. Pogostost multimorbidnosti je bila nekoliko višja pri ženskah in tistih z nižjim socialno-ekonomskim statusom. Ugotovili so pogostejše pojavljanje telesne in duševne komorbidnosti pri mlajših bolnikih (18–44 let) in tistih z nižjim socialno-ekonomskim statusom (3).

Multimorbidni bolniki imajo višjo stopnjo umrljivosti in slabšo kakovost življenja v primerjavi z bolniki z eno samo boleznijo. Skrb za bolnike z multimorbidnostjo zahteva prilagoditve v zdravstvenem sistemu, saj so ti veliki in pogosti porabniki zdravstvenih virov. Obravnavo multimorbidnega bolnika izboljša dolgotrajen odnos z osebnim zdravnikom, prilagodljivost v načinu obravnave, npr. z vključitvijo obiskov na domu, celosten pristop po načelu bio-psiho-socialne obravnave in vključitev tima strokovnjakov (ob zdravnikih različnih specialnosti in medicinskih sester glede na bolnikove potrebe še fizioterapevta, delovnega terapevta, kliničnega farmacevta ...) (2).

3 DEPRESIJA IN TELESNE BOLEZNI

Kronična telesna bolezn lahko povzroči ali poslabša depresijo. Bolečina, funkcionalna okvara ali invalidnost, povezana s kroničnimi telesnimi boleznimi, povečajo tveganje za depresijo. Po drugi strani depresija lahko poslabša bolečino in stisko, povezano s telesnimi boleznimi in negativno vpliva na

izide bolezni, vključno s skrajšanjem pričakovane življenjske dobe. Poleg tega je depresija dejavnik tveganja za nastanek vrste telesnih bolezni, kot so npr. srčno-žilne bolezni.

Znana je povezava med sladkorno boleznijo in depresijo. Bolnik s sladkorno boleznijo z zapleti je izpostavljen večjemu tveganju za depresijo. Praviloma ne gre za enostavno povezavo; verjetno gre za prisotnost skupnih dejavnikov tveganja, katerih učinek se kaže preko različnih bioloških mehanizmov. Na primer, neugodna izkušnja v otroštvu lahko predstavlja podlago za razvoj depresije, hkrati pa vodi v celično spodbujeno produkcijo citokinov, ki vodi v inzulinsko rezistenco in morebiten razvoj sladkorne bolezni. Znano je tudi, da ženske pogosteje zbolijo za depresijo, neodvisno od prisotnosti sladkorne bolezni. Po drugi strani pa 27 % žensk in 18 % moških s sladkorno boleznijo zbolijo za depresijo. Dejstvo si znanstveniki razlagajo s pogostejše prisotnimi negativnimi življenjskimi izkušnjami pri ženskah v nosečnosti in s porodi povezanimi hormonskimi spremembami. Ženske s sladkorno boleznijo imajo depresijo enkrat pogosteje, kot ženske brez sladkorne bolezni (4). Pomembna pa je tudi povezava med sladkorno boleznijo, depresijo in demenco. Kognitivni upad poveča tveganje za razvoj depresije, po drugi strani pa slab nadzor nad sladkorno boleznijo vodi v funkcionalno oviranost, razvoj depresije in kognitivni upad. Sočasna prisotnost sladkorne bolezni in depresije pa prav tako vodi v razvoj demence (4). V raziskavi, ki je 27 let spremljala odrasle ljudi, so ugotovili, da je bila prisotnost depresije ob začetku raziskave povezana z večjim tveganjem za miokardni infarkt (MI) (> 70 %) in umrljivostjo zaradi vseh vzrokov (> 60 %) neodvisno od starosti, spola in drugih dejavnikov tveganja (5). Prisotnost telesne bolezni lahko oteži oceno depresije. Nekateri simptomi, kot je utrujenost, so skupni tako duševnim kot telesnim motnjam. Zdravljenje depresije pri ljudeh s kroničnimi telesnimi boleznimi lahko izboljša kakovost življenja in poveča pričakovano življenjsko dobo. Depresija ima pogosto remitenten in recidiven potek, simptomi pa lahko vztrajajo med epizodami. Cilj zdravljenja depresije mora biti popolna remisija bolezni, ki se kaže tudi v boljšem telesnem zdravju (6).

3.1 DEPRESIJA IN SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Pogostnost depresije se razlikuje glede na vrsto in resnost srčno-žilne bolezni. Približno 15–20 % bolnikov s koronarno boleznijo ima depresijo; do dve tretjini bolnikov z MI razvijeta depresijo bodisi med hospitalizacijo bodisi kasneje. V primerjavi s splošno populacijo so bolniki z MI izpostavljeni

3-krat večjemu tveganju za depresijo. V prospektivni kohortni raziskavi, v kateri so proučevali razširjenost depresije pri približno 1000 bolnikih, ki so bili podvrženi operaciji koronarnega obkroga, je 38 % bolnikov izpolnjevalo merila za depresijo, pri čemer jih je imelo 26 % blago depresijo in 12 % zmerno do hudo depresijo. Depresija je prisotna tudi pri 20 % bolnikov s periferno arterijsko okluzivno boleznijo in srčnim popuščanjem. Bolniki s srčnim popuščanjem IV. funkcijskega razreda po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA) imajo skoraj 4-krat večje tveganje za razvoj depresije v primerjavi s srčnim popuščanjem I. funkcijskega razreda NYHA. Mlajši bolniki s srčnim popuščanjem, tisti, ki potrebujejo vsadni kardioverter defibrilator (ICD) ali pa imajo spremljajoče sprožitve ICD, so še posebej izpostavljeni tveganju za sočasno prisotno depresijo (7).

V Združenih državah Amerike ugotavljajo, da je manj kot 20 % bolnikov z depresijo ustrezno zdravljenih. Ta delež je še nižji pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi. Med bolniki, hospitaliziranimi na kardioloških oddelkih, je le 11 % bolnikov z depresijo prejelo ustrezno terapijo z antidepresivi (7). Depresija pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi je povezana s slabo prognozo. Prisotnost depresije po MI je neodvisno od drugih dejavnikov povezana z več kot 2- do 4-krat višjim tveganjem za poznejše srčno-žilne dogodke. To tveganje je sorazmerno z resnostjo depresije. Depresija je povezana z več kot 2- do 3-krat višjim tveganjem smrti ali ponovne hospitalizacije v 3–12 mesecih po hospitalizaciji zaradi srčnega popuščanja. Poleg tega je depresija pri bolnikih s srčnim popuščanjem povezana z večjim koriščenjem zdravstvene oskrbe (7).

3.2 DEPRESIJA IN SLADKORNA BOLEZEN

Leta 2015 je v svetu imela sladkorna bolezen ena od 11 odraslih oseb, ocenjena razširjenost motene tolerance za glukozo pa je bila ena od 15 odraslih oseb. Pričakuje se, da se bodo te številke še povečale, zlasti med urbanim prebivalstvom, kar bo povzročilo več zdravstvenih in gospodarskih izzivov, poleg 12 % svetovnih zdravstvenih izdatkov, ki se trenutno namenjajo sladkorni bolezni.

Pogostnost depresije je lahko do trikrat višja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in dvakrat višja pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa 2 v primerjavi s splošno populacijo po vsem svetu.

Depresija ima pri bolnikih s sladkorno boleznijo sinergističen učinek, povečuje tveganje za mikro- in makrovaskularne zaplete, izrazitejšo hiperglikemijo ter napoveduje večjo smrtnost. Pri starejših odraslih komorbidnost napoveduje

tudi zgodnejšo pojavnost zapletov. Tako sladkorna bolezen kot depresija zmanjšujeta kakovost življenja posameznika, skupaj pa imata sinergističen učinek. Za zmanjševanje porasta tveganja zapletov je treba pri posamezniku prepoznati obe bolezni in ju zdraviti sočasno. Depresija je pri bolnikih s sladkorno boleznijo še vedno pogosto spregledana in zato ostaja nezdravljena.

Odziv na zdravljenje z antidepresivi je običajno opazen v 2–4 tednih. Bolniki ob izboljšanjem razpoloženju lažje sledijo zdravljenju sladkorne bolezni, ki je tako lahko bolje nadzorovana (8).

3.3 DEPRESIJA IN KRONIČNA BOLEČINA

Kronična bolečina in depresija pogosto sovpadata. Bolnik z depresijo in kronično bolečino je pogosto funkcionalno oviran, se slabše odziva na zdravljenje in je pogosto v bolniškem staležu. Klinična slika kronične bolečine, sočasne z depresijo, je lahko zelo raznolika in je odraz kompleksne in spremenljive se interakcije med telesnimi, psihičnimi in socialnimi procesi.

Antidepresivi, predvsem tisti, ki delujejo na serotonergični in noradrenergični sistem (duloksetin, venlafaksin), so učinkoviti v obvladovanju tako depresije kot bolečine. Uporabljeni morajo biti v sklopu celostne in multidisciplinarnе obravnave bolnika s kronično bolečino (9).

3.4 DEPRESIJA PRI BOLNIKI Z RAKOM

Depresija predstavlja pogosto komorbidnost pri bolnikih z rakom; približno 10 % bolnikov z rakom ima tudi depresijo. Poleg psihosocialnega ima depresija pri bolnikih z rakom tudi organsko ozadje, ki vključuje okvaro tkiva, sproščanje vnetnih mediatorjev, kroničen stresni odziv in spremembe na področju delovanja imunskega in endokrinega sistema. K razvoju depresije prispeva za bolnika naporno onkološko zdravljenje. Obravnava bolnika mora biti individualno prilagojena, praviloma pa vključuje tako psihoterapevtski pristop kot zdravljenje z zdravili. Pri zdravljenju z antidepresivom je potrebno v izogib interakcijam upoštevati zdravila za zdravljenje osnovne bolezni (10).

3.5 DEPRESIJA IN DEMENCA

Depresija v starosti se razlikuje od depresije v mlajšem življenjskem obdobju, saj ima bolj kroničen potek s prehodnimi izboljšanimi in pogostimi poslabšanji.

Kognitivni upad je prisoten pri 40–60 % starejših oseb z depresijo, ki nimajo demence, in ostane prisoten tudi po



zdravljenju depresije, vendar v večini primerov ne napreduje v demenco (11).

Večina bolnikov z demenco (do 80 %) ima v poteku bolezni tudi depresivno obdobje. Prisotnost depresije v mlajšem življenjskem obdobju poveča verjetnost za pojav depresije ob demenci (12).

Z zdravljenjem depresije v skupini bolnikov z demenco je donepežil pri nekaterih izboljšal kognitivno stanje, pri drugih pa je kognitivni upad prispeval k vzdrževanju depresivne simptomatike, kljub zdravljenju z antidepresivi (11).

Depresija v starosti, ki so ji pogosto pridružene kognitivne motnje, je pogosta in ima pomemben vpliv na kakovost življenja bolnika in njegovih svojcev, povečuje umrljivost, povečuje potrebe po zdravstvenih storitvah in predstavlja ekonomsko breme. Zdravnik družinske medicine s člani zdravstvenega tima ima pri obravnavi bolnika s sočasno depresijo, kognitivno motnjo in običajno še pridruženimi telesnimi boleznimi, osrednjo vlogo (13).

4 PREPOZNAVANJE DEPRESIJE

Klinični pogovor je najučinkovitejša metoda za določanje depresije (14). Pomembno je odprto in varno vzdušje brez hitenja. Za pomoč pri prepoznavanju depresije se lahko uporabijo različne veljavne ocenjevalne lestvice (npr. PHQ-9), vendar se zdravnik ne sme zanašati samo na tovrstna orodja. V natančnosti lestvic ni pomembnih razlik.

Pomembne točke diagnostičnega intervjuja so:

- izraženost simptomov in njihovo trajanje (ne samo štetje simptomov), upoštevanje učinkov simptomov na vsakdanje funkcioniranje pacienta,
- prisotnost drugih duševnih motenj in odzivi na zdravljenje,
- prisotnost obdobja privzdignjenega razpoloženja (pri bipolarni motnji),
- prisotnost samomorilnih misli, načrtov in poskusov samomora,
- obširna osebna in družinska anamneza, osebne vrednote in izbira zdravljenja.

Najpomembnejša pa je dobra komunikacija med zdravnikom, bolnikom in svojci.

4.1 PRESEJANJE NA PRISOTNOST DEPRESIJE

Na možnost depresije je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki so za njen razvoj bolj ogroženi. To so bolniki, ki so že imeli

depresijo v preteklosti, in bolniki, ki imajo kronično telesno bolezen, ki ji je pridružena funkcionalna oviranost (npr. zmanjšana telesna zmogljivost po MI). Vsem bolnikom, pri katerih posumimo na depresijo, postavimo dve vprašanji: - Ali ste se v zadnjem mesecu (ali daljšem časovnem obdobju) kdaj nepretrgoma dva tedna ali več skoraj vsak dan počutili žalostni, izpraznjeni ali potrti večino dneva? - Ali ste v zadnjem mesecu (ali daljšem časovnem obdobju) kdaj doživeli obdobje, dolgo najmanj dva tedna, ko ste izgubili zanimanje za večino stvari, na primer za delo, knjižke in druge stvari, pri katerih ste sicer uživali?

Vprašanji sta zelo visoko občutljivi, saj je pozitiven odgovor na vsaj eno od teh vprašanj pogoj za diagnozo depresije. Specifičnost je okrog 60 %.

Ti dve vprašanji sta del preventivnega posveta v ambulanti družinske medicine, ki ga izvaja diplomirana medicinska sestra. Če pacient odgovori pozitivno na vsaj eno izmed teh dveh vprašanj, izpolni vprašalnik z devetimi vprašanji *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), ki je primeren za prepoznavo depresije. Diagnozo nato v večini primerov dokončno potrdi ali ovrže zdravnik družinske medicine (14).

5 ZDRAVLJENJE DEPRESIJE OB SOČASNO PRISOTNIH TELESNIH BOLEZNIH

Farmakološko zdravljenje depresije je pri starejših, praviloma multimorbidnih bolnikih, manj uspešno kot pri mlajših. Antidepresivi so manj učinkoviti, poleg tega pa je višja starost povezana z bolj kroničnim potekom depresije, podaljšanim časom do remisije in večjo resnostjo simptomov. V nasprotju z zmanjševanjem učinkovitosti antidepresivov z naraščajočo starostjo le-ta ni bila ugotovljena kot pomemben dejavnik za izid psihološke obravnave v primeru depresije (14).

5.1 SMERNICE PREDPISOVANJA ANTIDEPRESIVOV STAREJŠIM

Smernice za predpisovanje antidepresivov poudarjajo:

- upoštevanje splošnega telesnega zdravja osebe, sočasnih bolezni in možnih interakcij z drugimi zdravili,
- skrbno spremljanje osebe glede neželenih učinkov, kot je npr. hiponatriemija, zlasti pri tistih z drugimi dejavniki tveganja za hiponatriemijo, kot je sočasna uporaba diuretikov (6),
- pozornost na povečano tveganje padcev in zlomov.

5.2 INTERAKCIJE ZAVIRALCEV PONOVNEGA PRIVZEMA SEROTONINA Z NEKATERIMI POGOSTO PREDPISANIMI ZDRAVILI

Kombinacija nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) poveča tveganja za krvavitve v prebavilih. Če je mogoče, pri osebi, ki potrebuje antidepresiv, NSAID nadomestimo z analgetikom iz druge skupine, če pa to ni mogoče, razmislimo o predpisu antidepresiva z manj pogostimi interakcijami, kot je mirtazapin, moklobemid, reboksetin ali trazodon.

Če ni mogoče najti ustreznega alternativnega antidepresiva in je zdravljenje z antidepresivi iz skupine SSRI potrebno, sočasno z NSAID predpišemo zaviralec protonske črpalke. Enako velja v primeru sočasnega predpisa acetilsalicilne kisline v preventivnem antiagregacijskem odmerku in SSRI. Bolnikom, ki jemljejo triptane za zdravljenje migrene, ni priporočljivo predpisati SSRI. Varnejše alternative so mirtazapin, trazodon ali reboksetin (14).

6 SKLEP

Depresija je pogosta spremljevalka telesnih bolezni, posebno tistih, ki pomembno vplivajo na kakovost bolnikovega življenja. Depresija še zmanjša že tako okrnjeno kakovost življenja in klinične izide zdravljenja. Če želimo ta začarani krog prekiniti, moramo pri ogroženih skupinah bolnikov depresijo aktivno iskati.

Obvladovanje depresije pri sočasnih telesnih boleznih zahteva poznavanje interakcij med zdravili in prilagajanje zdravljenja, upoštevajoč kronične telesne bolezni in stanje organov.

V obvladovanju depresije pri telesnih boleznih morata tesno sodelovati zdravnik družinske medicine, ki bolnika in njegovo zdravstveno stanje skozi dolgoletno vodenje dobro pozna in pogosto prvi zazna depresijo, in psihiater, ki se, če je potrebno, vključi v obravnavo.

7 LITERATURA

1. Agustini B, Lottfaliany M, Woods RL, McNeil JJ, Nelson MR, Shah RC. et al. Patterns of Association between Depressive Symptoms and Chronic Medical Morbidities in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:1834-1841.
2. Aramrat C, Choksomngam Y, Jiraporncharoen W, Wiwatkunupakarn N, Pinyopornpanish K, Mallinson PAC et al. Advancing multimorbidity management in primary care: a narrative review. *Prim Health Care Res Dev.* 2022 Jul 1;23:e36.
3. Cassell A, Edwards D, Harshfield A, Rhodes K, Brimicombe J, Payne R et al. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *BJGP.* 2018;68(669):e245-e251.
4. Sartorius N. Depression and diabetes. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):47-52.
5. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22:613-26.
6. Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/chapter/Recommendations>. Dostop 5.3. 2023.
7. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(14):1827-1845.
9. Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zăhău DM, Zăgrean MA et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life.* 2016;9(2):120-125.
10. Holmes A, Christelis N, Carolyn Arnold C. Depression and chronic pain. *Med J Aust.* 2013;199(6):S17-S20.
11. Depression in cancer patients: *Oncology Letters.* 2015;9:1509-14.
12. Hall CA, Reynolds-III CF. Late-life depression in the primary care setting: challenges, collaborative care, and prevention. *Maturitas.* 2014;79(2):147-52.
13. Tible OP, Riese F, Savaskan E, et al. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(8):297-309.
14. Petek Šter M. Vloga družinskega zdravnika pri obravnavi depresije in demence pri starostnikih. *Medicinski razgledi.* 2018;57 (supl. 2):97-101.
15. NICE guideline 2009. Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg91/chapter/Recommendations>. Dostop 5.3. 2023.
16. Aprahamian I, Borges MK, Hanssen DJC, Jeurig HW, Oude Voshaar RC. The Frail Depressed Patient: A Narrative Review on Treatment Challenges. *Clin Interv Aging.* 2022 Jun 22;17:979-990.



ODTEGNITVENI SIMPTOMI OB PRENEHANJU JEMANJA ANTIDEPRESIVOV

WITHDRAWAL SYMPTOMS FOLLOWING DISCONTINUATION OF ANTIDEPRESSANTS

AVTORICA / AUTHOR:

mag. Maja Petre, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Maribor, Centralna
lekarna, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: maja.petre@ukc-mb.si

1 UVOD

V letu 2021 je kar 8 % slovenske populacije prejemalo antidepresive, od tega kar v 15 % bolniki nad 65 let. Najpogosteje predpisani antidepresivi so že vrsto let iz skupine selektivnih inhibitorjev privzema serotonina (SSRI). Poraba antidepresivov zadnja leta v Sloveniji raste (1).

Klinične smernice za zdravljenje prve epizode depresije v večini priporočajo prekinitev zdravljenja po določenem ob-

POVZETEK

Ukinjanje antidepresivov lahko predstavlja izziv zaradi visokega tveganja za pojav odtegnitvenih simptomov. Najpogosteje so to: simptomi, podobni gripi, senzorične motnje, slabost, nespečnost, anksioznost in omotica. Lahko pride tudi do povratnih učinkov, ko se simptomi depresije začasno zelo okrepijo. Simptomi lahko nastopijo v 36 urah in trajajo več tednov. Pomembno je, da jih znamo razlikovati od nove epizode depresije. Pojavijo se pri približno polovici bolnikov in so lahko različno hudi. Raziskave so pokazale, da vsi antidepresivi ne povzročajo odtegnitvenih simptomov enako pogosto. Večje tveganje imajo venlafaksin, duloksetin in paroksetin. Za preprečitev odtegnitvenih reakcij je pomembno, da ukinjanje antidepresivov poteka postopno, v majhnih korakih, še zlasti pri najnižjih odmerkih. Simptome obvladujemo tako, da bolnik ponovno prejme predhodni odmerek antidepresiva, ukinjanje pa izvedemo še bolj postopoma.

KLJUČNE BESEDE:

antidepresivi, odtegnitveni simptomi, povratni učinki, ukinjanje

ABSTRACT

Discontinuing antidepressants can be challenging due to the high risk of withdrawal symptoms. The most common symptoms are flu-like symptoms, sensory disturbances, nausea, insomnia, anxiety, and possibly dizziness. Rebound effects can also appear, meaning the symptoms get more severe than if they were not treated with an antidepressant. Symptoms present within 36 hours and last for several days. Therefore, it is essential to know how to distinguish them from a new episode of depression. They occur in about half of the patients and can be of varying severity. Researchers have shown that not all antidepressants cause withdrawal symptoms at the same rate. Venlafaxine, duloxetine, and paroxetine have a higher risk. To prevent withdrawal reactions, tapering must take place gradually. Small steps should be taken, especially in the low dose range. The symptoms are managed by having the patient receive the previous dose of the antidepressant again, and the discontinuation is carried out even more gradually.

KEY WORDS:

antidepressants, discontinuation, rebound effects, withdrawal symptoms

ALI STE VEDELI?

- Ukinitiv antidepresiva, če posebej če je nenadna, lahko povzroči odtegnitvene simptome, ki jih pogosto zamenjamo za relaps bolezni. Napačna odločitev lahko vodi v nepotrebno dolgoletno zdravljenje z antidepresivi.
- Odtegnitveni simptomi se lahko pojavijo v nekaj urah in trajajo tudi več tednov.
- Počasno zmanjševanje odmerkov antidepresivov, zlasti najnižjih odmerkov, pomembno zmanjša tveganje za odtegnitvene simptome.
- Poznavanje dejavnikov tveganja za pojav odtegnitvenih simptomov lahko pomaga identificirati najranljivejše posameznike.

dobju, najpogosteje je to približno 6 mesecev po vzpostavitvi remisije (2, 3). Pozitiven trend predpisovanja antidepresivov lahko kaže na to, da tudi pri nas zdravljenje z antidepresivi traja bistveno daljše obdobje, kot to priporočajo smernice. Tovrsten trend opažajo tudi v tujini. Američani so primerjali leta 1999–2000 in 2009–2010 in ugotovili, da se je v desetih letih povečalo število bolnikov, ki jemljejo antidepresive več kot 2 leti, s skoraj 4-kratnim povečanjem razmerja obovetov (4). O podobni raziskavi poročajo tudi v Veliki Britaniji, kjer je bilo vključenih bolnikov, ki so jemali antidepresive več kot dve leti, skoraj 50 % (5). Naraščajoči trendi predpisovanja antidepresivov odpirajo razprave o dobrobitih ter tveganjih, povezanih z podaljšanim vzdrževalnim zdravljenjem z antidepresivi ali celo doživljenjskim zdravljenjem, v primerjavi s tem, da zdravljenje prekinemo po doseženi remisiji.

Do prekinitve zdravljenja z antidepresivi lahko pride zaradi različnih vzrokov: 1) bolnik doseže remisijo in želimo v skladu s smernicami zdravilo ukiniti, 2) pri bolniku z antidepresivom ne dosežemo ustreznega odziva na zdravljenje, 3) pri bolniku je prišlo po uspešni remisiji do relapsa bolezni, 4) pri bolniku je prišlo do pojava neželenih učinkov in 5) zaradi slabega sodelovanja se bolnik odloči nenapovedano prekiniti zdravljenje z antidepresivom (6). Po podatkih iz raziskav približno 50 % bolnikov predčasno prekine zdravljenje z antidepresivi (7).

K ukinitvi zdravljenja z antidepresivom je potrebno pristopiti premišljeno. Izjemno pomembno je, da bolnika že ob predpisu/izdaji antidepresiva opozorimo na to, da naj se pred samoiniciativno prekinitvijo zdravljenja prej posvetuje z zdravnikom ali farmacevtom. Ob nenadni prekinitvi zdravljenja z antidepresivi lahko pride do zdravstvenih težav, ki

se kažejo kot odtegnitveni simptomi, oz. do ponovitve bolezni.

2 ODTEGNITVENI SIMPTOMI

Antidepresivi ob prekinitvi jemanja povzročajo odtegnitvene simptome z različno pogostostjo (8). Vrsto let je veljalo, da so odtegnitveni simptomi po ukinitvi antidepresivov navadno blagi in da izzvenijo hitro, v zadnjem času pa obstaja vse več podatkov o tem, da je potrebno odtegnitvenim simptomom posvetiti večjo pozornost, da lahko nastopijo tudi v hudi obliki in trajajo dlje časa. Pregledna raziskava, ki sta jo objavila Davies in Read leta 2019 in je zajela 14 relevantnih raziskav, je pokazala, da je kar 56 % bolnikov po prekinitvi zdravljenja z antidepresivi občutilo odtegnitvene simptome in da je bilo kar 46 % simptomov ocenjenih kot hudih. Pojavnost odtegnitvenih simptomov je bila med 27 % in 86 % (9). Smernice za zdravljenje depresije odtegnitvenim simptomom v preteklosti niso posvečale posebne pozornosti. Napredek v tej smeri so prinesle smernice NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), ki so izšle v letu 2022. Vključujejo tudi priporočila pri ukinjanju, ob tem poudarjajo postopno ukinjanje, še zlasti počasno nižanje pri najmanjših odmerkih (3, 10).

2.1 VRSTE ODTEGNITVENIH SIMPTOMOV

Odtegnitvene simptome lahko razdelimo v tri kategorije: akutne in persistentne simptome ter povratne učinke. Vsem je skupno, da spontano izzvenijo. Razlikujejo se v nastopu simptomov in njihovem trajanju. Nastopijo v nekaj dneh po ukinitvi antidepresiva in trajajo običajno do 6 tednov. Najpogosteje so poročali o pojavu anksiozne in panične motnje ter o motnjah spanja (11). Odtegnitvene simptome moramo znati razlikovati od nove epizode depresije, kjer lahko pride bodisi do relapsa bolezni ali pa do ponovne epizode. Razlika je predvsem v času do nastopa simptomov. Za relaps je značilno, da nastane znotraj 6 tednov po ukinitvi antidepresiva, za ponovno epizodo pa, da je od ukinitve antidepresivov minilo več kot 6 tednov (preglednica 1) (12). Izjemno pomembno je, da znamo razlikovati med odtegnitvenimi simptomi in ponovitvijo bolezni, saj lahko napačna odločitev vodi v nepotrebno dolgoletno zdravljenje z antidepresivi (8).



Preglednica 1: Možni klinični simptomi po prekinitvi zdravljenja z antidepresivi (12).

Table 1: Possible clinical symptoms after discontinuation of antidepressant treatment (12).

Stanje	Kategorija	Nastop in trajanje	Simptomi
Odtegnitveni simptomi	Akutni odtegnitveni simptomi	Nastop: 36–96 ur Trajanje: < 6 tednov	Novi simptomi, ki pred ukinitvijo ali uvedbo antidepresiva niso bili prisotni. Spontano izzvenijo.
	Povratni učinki	Nastop: 36–96 ur Trajanje: < 6 tednov	Simptomi depresije so še bolj resni kot na začetku. Spontano izzvenijo.
	Persistentni odtegnitveni simptomi	Nastop: 24 ur do 6 tednov Trajanje: > 6 tednov	Novi simptomi ali/in začetni simptomi v resnejši obliki. Spontano izzvenijo.
Nova epizoda depresije	Relaps	Nastop: < 6 tednov Trajanje: različno	Isti začetni simptomi v podobni obliki.
	Ponovna epizoda	Nastop: > 6 tednov Trajanje: različno	Isti začetni simptomi v podobni obliki.

2.2 KLINIČNA SLIKA ODTEGNITVENIH SIMPTOMOV

Antidepresivi so glede na farmakološke učinke raznoliki, saj delujejo na številna receptorska mesta. Za razliko od opioidov in benzodiazepinov, kjer ob prekinitvi zdravljenja prav tako prihaja do odtegnitvene simptomatike, jim ne moremo pripisati tudi simptomov odvisnosti. Ni znano, da bi bili pri antidepresivih prisotni tudi simptomi povečane želje po zaužitju zdravila ob prekinitvi zdravljenja ali potrebe po vedno višjih odmerkih (13). Kljub vsemu se avtorji publikacij ne morejo uskladiti glede izrazoslovja. Tako se približno v enaki meri pojavljata dva izraza: *discontinuation symptoms* in *withdrawal symptoms*. V praksi pogosto obe poimenovanji zamenjujejo, a izraz *withdrawal* običajno vključuje tudi simptome, povezane z odvisnostjo, kar pa v primeru antidepresivov popolnoma ne drži (8).

Za prepoznavo najbolj značilnih odtegnitvenih simptomov se priporoča uporaba diagnostične mnemotehnike FINISH (slika 1) (6, 14, 15).

Poleg že naštetih skupnih simptomov, ki jih navaja mnemotehnika FINISH, so pri posamezni skupini antidepresivov prisotni še dodatni, bolj specifični simptomi, ki jih pri drugih skupinah ne najdemo. Tako so v skupini selektivnih inhibitorjev serotonina in noradrenalina (SNRI) pogosteje poročali o prekomernem potenju, hipotenziji, hipertenziji ter sinkopi, pri skupini SSRI pa pogosteje tudi o zardevanju (12).

Ob sprejemu v bolnišnico lahko pride tudi do situacij, ko bolnik več dni zaporedoma ne prejme ustaljene kronične terapije z antidepresivom, ki jo je prejemal doma. Eden od razlogov je lahko, da točen seznam zdravil, ki jih bolnik jemlje v tistem trenutku ni na voljo. Ob sprejemu na intenzivno enoto je lahko problem tudi, kako aplicirati zdravilo, če je na voljo le aplikacija preko sonde ali parenteralno. Objavljena je ena retrospektivna raziskava bolnikov, sprejetih na intenzivno enoto, kjer so proučevali vpliv prekinitve zdravljenja z antidepresivi iz skupin SSRI in SNRI za 48 ur. Ugotovili so, da so imeli bolniki brez antidepresiva značilno večje tveganje za odtegnitvene simptome – razmerje obeh (OR) 2,6 (95-odstotni interval zaupanja: 1,12–6,07). Najpogosteje so bili prisotni afektivni simptomi, kamor so uvrstili agitacijo, razdražljivost in delirij. Raziskava je tako pokazala, da nenadne prekinitve zdravljenja na intenzivni enoti lahko vodijo do dodatnih zapletov (16).

2.3 MEHANIZEM NASTANKA ODTEGNITVENIH SIMPTOMOV

Dolgotrajno jemanje antidepresivov (npr. SSRI) lahko vodi v zmanjšanje števila postsinaptičnih serotoninskih receptorjev (*downregulation*), predvsem na račun povečanega nivoja serotonina v sinapsi ob zaviranju presinaptičnih serotoninskih prenašalcev (SERT). Nenadno prenehanje jemanja zdravila lahko poruši nastalo homeostazo, kar vodi

F	F lu-like symptoms (simptomi podobni gripi)
I	I nsomnia (nespečnost)
N	N ausea (slabost)
I	I mbalance (nestabilnost)
S	S ensory disturbances (senzorične motnje)
H	H yperarousal (anksioznost, agresija)

Slika 1: Mnemotehnika FINISH za hitro prepoznavo odtegnitvenih simptomov ob ukinitvi antidepressivov (6, 14).

Figure 1: FINISH mnemonic for quick recognition of withdrawal symptoms when antidepressants are discontinued (6, 14).

v nenadno zmanjšano stimulacijo receptorjev, bolniki pa to občutijo kot odtegnitvene simptome ali povratne učinke. Že kratkotrajna raba SSRI antidepressivov naj bi pri bolnikih z depresijo zmanjšala občutljivost kortikalnih receptorjev 5-HT_{2A} in zmanjšala število receptorjev 5-HT_{1A}. Nasprotno pa naj bi uporaba zdravil z antiholinergičnim delovanjem (npr. triciklični antidepressivi, paroksetin) povzročila povečanje števila receptorjev, kar se ob prekinitvi pokaže kot povratni holinergični učinek. V mehanizmu nastanka odtegnitvenih simptomov se vpletajo tudi drugi receptorski sistemi, na katere antidepressivi delujejo (8, 17).

Zdravila s krajšim razpolovnim časom pogosteje povzročajo odtegnitvene simptome, simptomi so običajno hujši in nastopijo zelo hitro. To bi lahko razložili tako, da količina liganda na receptorju zelo hitro pade. Ponovno zaužitje zdravila običajno hitro (v 24 urah) odpravi odtegnitvene simptome, ker se ponovno vzpostavi homeostatsko ravnotežje (na ta način lahko odtegnitvene simptome ločimo od relapsa) (17). V preglednici 2 so predstavljeni razpolovni časi antidepressivov in njihovih aktivnih metabolitov, v kolikor obstajajo (18, 19).

2.4 INCIDENCA ODTEGNITVENIH SIMPTOMOV MED ANTIDEPRESIVI

Raziskave so pokazale, da ne povzročajo odtegnitvenih simptomov vsi antidepressivi enako pogosto. Razpolovni čas antidepressiva lahko napoveduje tveganje za odtegnitvene simptome. Dober pokazatelj pojavnosti odtegnitvenih simptomov antidepressivov je objavljena farmakovigilancijska raziskava povzeta iz globalne podatkovne baze VigiBase®

Preglednica 2: Razpolovni časi antidepressivov, prisotnih v Sloveniji (18, 19).

Table 2: Half-lives of antidepressants present in Slovenia (18, 19).

Učinkovina in aktivni metaboliti	Razpolovni čas
SSRI	
Citalopram	33 ur
Escitalopram	30 ur
Fluoksetin in Norfluoksetin	4–6 dni 4–16 dni
Paroksetin	12–44 ur
Sertalin	26 ur
SNRI	
Duloksetin	9–19 ur
Venlafaksin in O-desmetilvenlafaksin	5 ur 11 ur
Triciklični antidepressivi	
Amitriptilin in Nortriptilin	10 ur 30 ur
Maprotilin	20–58 ur
MAO-inhibitorji	
Moklobemid	2–7 ur
Ostali antidepressivi	
Agomelatin	1–2 uri
Bupropion in Hidroksibupropion	8–26 ur 17–47 ur
Mirtazapin	20–40 ur
Reboksetin	13–30 ur
Trazodon	4–11 ur
Vortioksetin	66 ur

Legenda: SSRI – selektivni inhibitorji privzema serotonina, SNRI – selektivni inhibitorji privzema noradrenalina



pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije (WHO), ki je analizirala 31.688 tovrstnih poročil za 23 različnih anti-depresivov (slika 3) (20).

Najmanj poročil o odtegnitvenih simptomih je bilo pri agomelatinu. Razlog se lahko skriva v načinu delovanja agomelatina, saj nima vpliva na sproščanje serotonina. Po drugi strani pa gre za relativno novo zdravilo, ki se ga ne predpisuje veliko, kar lahko prav tako vpliva ne relativno malo poročanih odtegnitvenih simptomih. Podobna razlaga bi lahko veljala tudi za esketamin. Pomemben dejavnik za manjšo incidenco odtegnitvenih simptomov pri vortiooksetinu je relativno dolg razpolovni čas (20).

Daleč najvišjo pojavnost odtegnitvenih simptomov so imeli med pri nas dosegljivimi anti-depresivi venlafaksin, duloksetin in paroksetin. Vsi trije zavirajo SERT in imajo relativno kratek razpolovni čas. Še posebej je ta teorija verjetna na primeru SSRI anti-depresivov, kjer ima fluoksetin z najdaljšim razpolovnim časom najnižje obete za odtegnitvene simptome. Na splošno se je izkazalo, da bi lahko imeli SNRI, SSRI in triciklični anti-depresivi večje tveganje kot ostali anti-depresivi. Raziskava je še pokazala, da so imeli težje odtegnitvene simptome moški (čprav dve tretjini poročil v raziskavi zajema ženske okrog 40. leta), adolescenti, tisti z več predpisanimi zdravili (npr. ob sočasnem zdravljenju z

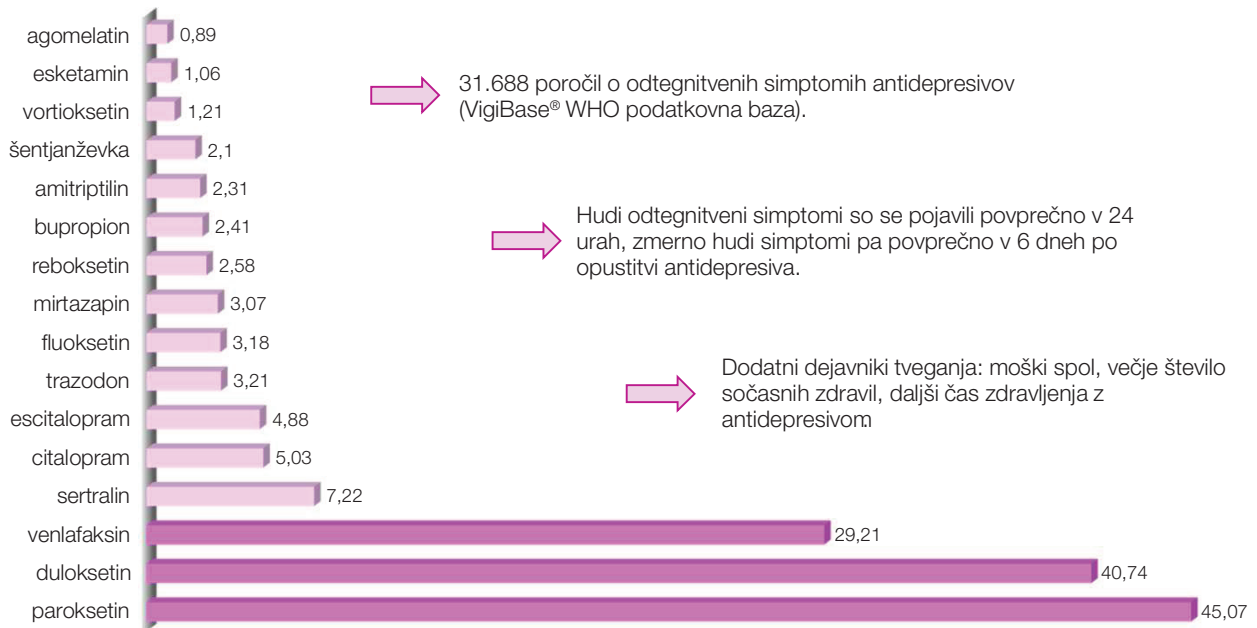
antipsihotiki se je razmerje obetov za resnejše odtegnitvene simptome povečalo za več kot trikrat) in tisti, ki so se zdravili dlje časa. Najpogosteje poročani simptomi so bili: omotičnost, slabost, parestezije, glavobol, slabo počutje, anksioznost, suicidalnost, nespečnost in depresija (20).

2.5 OBVLADOVANJE IN PREPREČEVANJE ODTEGNITVENIH SIMPTOMOV

Raziskave s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) so pokazale hiperbolično razmerje med odmerkom anti-depresiva z vplivom na SERT in zaviranjem SERT. Ob tem so učinkovine dosegle plato pri približno 80-odstotni zasedenosti SERT. Zasedenost SERT se pomembno zmanjša šele pri odmerkih, ki so pomembno manjši od minimalnih terapevtskih. Linearno nižanje odmerkov SSRI anti-depresivov lahko sproži hude odtegnitvene simptome. Zato se raje priporoča zniževanje odmerkov po korakih, ki za 10 % znižajo zasedenost SERT (17).

Primer tovrstnega postopnega zmanjševanja odmerkov je prikazan v preglednici 3 (21). Posamezen korak naj bi trajal od 1 do 4 tedne, priporočena je individualna prilagoditev

Poročano razmerje obetov za odtegnitvene simptome anti-depresivov



Slika 2: Poročano razmerje obetov za odtegnitve simptome anti-depresivov (20).

Figure 2: Reported odds ratio for antidepressant withdrawal symptoms (20).

intervala. Poudariti je potrebno, da ne gre za validiran način zniževanja odmerkov antidepresivov. Vsekakor pa velja splošno načelo, da je počasnejše zmanjševanje boljše kot hitro (12). Previdnejši smo pri bolnikih z več dejavniki tveganja za pojav odtegnitvenih simptomov, kot so: jemanje terapije več let, zdravljenje z antidepresivom z visokim tveganjem za odtegnitvene simptome, ob jemanju visokega odmerka antidepresiva in pri bolnikih, ki so v preteklosti že utrpeli odtegnitvene simptome (8).

V Sloveniji nimamo na voljo veliko možnosti za tovrstno zmanjševanje odmerkov. Izjema je sertralin, kjer imamo na voljo peroralno raztopino koncentracije 20 mg/mL, ki omogoča postopno ukinjanje. V primeru duloksetina in venlafaksina bi lahko odprli kapsulo, stresli pelete in postopno zmanjševali število zaužitih pelet, a je lahko v domačem okolju izvedljivost pri posameznih pacientih vprašljiva. V literaturi je tudi nekaj priporočil, da v primeru zdravljenja z SSRI preidemo na fluoksetin, ki ima zelo dolg razpolovni čas in je zato verjetnost za odtegnitvene simptome precej manjša. Pri tem je potrebno upoštevati priporočene sheme menjav antidepresivov (17). Zanimiv je tudi nizozemski projekt, kjer poročajo o dobrih rezultatih pri ukinjanju antidepresivov z uporabo v lekarni pripravljenih tablet ustreznih odmerkov po vzoru preglednice 2 (*taperingstrips*). Uspešnost ukinitve antidepresivov, pri čemer je bilo skupno več kot 80 % bolnikov na venlafaksin ali paroksetin, je bila v 1 do 5 letih kar 68 % (22).

Preglednica 3: Koraki za postopno zmanjševanje odmerkov antidepresivov SSRI in SNRI glede na zasedenost SERT (21).

Table 3: Stepwise tapering of SSRI and SNRI antidepressants according to SERT occupancy (21).

Zasedenost SERT		citalopram (mg/dan)	escitalopram (mg/dan)	paroksetin (mg/dan)	sertralin (mg/dan)	duloksetin (mg/dan)	venlafaksin (mg/dan)
80 %	1. korak	20	10	20	50	60	75
70 %	2. korak	10	5	10	25	30	37,5
60 %	3. korak	6	3	7	15	15	20
50 %	4. korak	4	2	5	10	10	12
40 %	5. korak	3	1,5	3	7,5	6	7
30 %	6. korak	2	1	2	5	4	5
20 %	7. korak	1	0,5	1	2,5	2	3
10 %	8. korak	0,5	0,25	0,5	1,25	1	2
0 %	9. korak	0	0	0	0	0	1

Legenda: SERT – serotoninški prenašalec

3 SKLEP

Ko se odločimo ukiniti antidepresiv, lahko pri tem nastopijo različno hudi odtegnitveni simptomi. Glede na raziskave naj bi se simptomi pojavili pri več kot polovici bolnikov. Za izognitev tovrstnim težavam lahko pristopimo k postopnemu zmanjševanju odmerkov, kar je zlasti pomembno pri najnižjih odmerkih. Zanimiva je nedavno objavljena raziskava v ZDA, kjer so pregledali, kako so zdravniki postopali pri ukinjanju antidepresivov. Ugotovili so, da je imelo le slabih 9 % bolnikov v medicinski dokumentaciji podatek o tem, da so ob ukinjanju prejeli recept za najnižji možni dosegljiv odmerek (23).

4 LITERATURA

1. Kostnapfel T, Albrecht T. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2021, Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje. Maj 2022.
2. Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of



- Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. *Bipolar Disord.* 2020;22(8):788-804.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Depression in adults: treatment and management, 2022.* Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng222.
 4. Mojtabai R, Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(2):169-77.
 5. Johnson CF, Macdonald HJ, Atkinson P, Buchanan AI, Downes N, Dougall N. Reviewing long-term antidepressants can reduce drug burden: a prospective observational cohort study. *Br J Gen Pract.* 2012;62(604):e773-9.
 6. Fornaro M, Cattaneo CI, De Berardis D, Ressico FV, Martinotti G, Vieta E. Antidepressant discontinuation syndrome: A state-of-the-art clinical review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;66:1-10.
 7. Gonzalez de Leon B, Del Pino-Sedeno T, Serrano-Perez P, Rodriguez Alvarez C, Bejarano-Quisoboni D, Trujillo-Martin MM. Effectiveness of interventions to improve medication adherence in adults with depressive disorders: a meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):487.
 8. Horowitz MA, Framer A, Hengartner MP, Sorensen A, Taylor D. Estimating Risk of Antidepressant Withdrawal from a Review of Published Data. *CNS Drugs.* 2023;37(2):143-57.
 9. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav.* 2019;97:111-21.
 10. Sorensen A, Juhl Jorgensen K, Munkholm K. Clinical practice guideline recommendations on tapering and discontinuing antidepressants for depression: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022;12:20451253211067656.
 11. Henssler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(20):355-61.
 12. Zwiebel SJ, Viguera AC. Discontinuing antidepressants: Pearls and pitfalls. *Cleve Clin J Med.* 2022;89(1):18-26.
 13. Jauhar S, Hayes J, Goodwin GM, Baldwin DS, Cowen PJ, Nutt DJ. Antidepressants, withdrawal, and addiction; where are we now? *J Psychopharmacol.* 2019;33(6):655-9.
 14. Berber MJ. FINISH: remembering the discontinuation syndrome. Flu-like symptoms, Insomnia, Nausea, Imbalance, Sensory disturbances, and Hyperarousal (anxiety/agitation). *J Clin Psychiatry.* 1998;59(5):255.
 15. Bschor T, Bonnet U, Pitzer M, Baethge C, Lieb K, Gertz HJ, et al. [Stopping antidepressants: withdrawal symptoms and rebound effects : Review and practical recommendations]. *Nervenarzt.* 2022;93(1):93-101.
 16. Bainum TB, Fike DS, Mechelay D, Haase KK. Effect of Abrupt Discontinuation of Antidepressants in Critically Ill Hospitalized Adults. *Pharmacotherapy.* 2017;37(10):1231-40.
 17. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(6):538-46.
 18. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):e1.
 19. Chen G, Hojer AM, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(6):673-86.
 20. Gastaldon C, Schoretsanitis G, Arzenton E, Raschi E, Papola D, Ostuzzi G, et al. Withdrawal Syndrome Following Discontinuation of 28 Antidepressants: Pharmacovigilance Analysis of 31,688 Reports from the WHO Spontaneous Reporting Database. *Drug Saf.* 2022;45(12):1539-49.
 21. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms - Authors' reply. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(7):562-3.
 22. Groot PC, van Os J. Outcome of antidepressant drug discontinuation with taperingstrips after 1-5 years. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:2045125320954609.
 23. Phelps J, Nguyen J, Coskey OP. Antidepressant Tapering Is Not Routine But Could Be. *J Am Board Fam Med.* 2023;36(1):145-51.

PROTOKOL ZA OBRAVNAVO BOLNIKA Z DEPRESIJO V ZUNANJI LEKARNI

PROTOCOL FOR THE MANAGEMENT OF A PATIENT WITH DEPRESSION IN A PUBLIC PHARMACY

AVTORICA / AUTHOR:

Mateja Kadilnik, mag. farm., spec.

Celjske lekarnе, Ljubljanska cesta 20B, 3000 Celje

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mateja.kadilnik@ce-lekarne.si

1 UVOD

Duševno zdravje je temelj eksistence in tako pomembna komponenta v definiciji zdravja, ki se oblikuje na osnovi posameznikovih individualnih lastnosti, nanj pa vplivajo tudi drugi dejavniki, kot so: ekonomske razmere, politika, družba, zdravstveni sistem in ustrezna zdravstvena oskrba (1,

POVZETEK

Farmacevti v zunanji lekarni – lekarni na primarnem nivoju (v nadaljevanju lekarna) oz. lekarniški farmacevti sodelujejo v dejavnostih na področju promocije pozitivnega duševnega zdravja, pomembno vlogo pa imajo tudi v prepoznavanju ključnih simptomov bolezni in pravočasne napotitve bolnika v zdravniško oskrbo. Najpomembnejša vloga farmacevta v lekarni je v samem procesu zdravljenja bolnikov z diagnosticirano boleznijo, tako na začetku zdravljenja kot tudi med zdravljenjem, saj je farmacevt tisti člen v njihovi zdravstveni oskrbi, ki jim lahko poda največ informacij v zvezi z zdravljenjem in pomenu zdravljenja, svetuje jim o (ne)varnosti sočasnega jemanja predpisane terapije z zdravili brez recepta in prehranskimi dopolnili. Dobra informiranost bolnikov ima pozitiven vpliv na adherenco pri zdravljenju ter posledično ugoden vpliv na terapevtski izid zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

adherenca, depresija, farmacevtsko svetovanje, protokol

ABSTRACT

Pharmacists in public pharmacies participate in activities promoting positive mental health and play an important role in identifying the key symptoms of the disease and in the timely referral of the patient to medical care. The most important role of the pharmacist in public pharmacies is in treating patients with a diagnostic disease, both at the beginning of treatment and during treatment. The pharmacist is a member of patient health care who can provide the most information regarding medicines and advises them about using nutritional supplements. As so, pharmacists can improve adherence, which has a favourable effect on the therapeutic outcome of treatment.

KEY WORDS:

adherence, depression, pharmaceutical consultation, protocol

2). Pozitivno duševno zdravje se odraža kot dober odnos do sebe in drugih, uspešno spoprijemanje z izzivi, težavami in stresom, ki je prisoten na vsakem koraku. Na drugi strani pozitivne je prisotna negativna dimenzija duševnega zdravja, kamor se uvrščajo težave z duševnim zdravjem



(težave s samopodobo, tvegano pitje alkohola, težave s spanjem itd.) in duševne motnje (anksioznost, depresija, stresne motnje itd.) (3).

Problematika težav v duševnem zdravju je, tako v evropskem kot tudi svetovnem merilu, vedno večja, saj je incidenca duševnih motenj med vsemi boleznimi v najbolj strmem vzponu (4), svoj prispevek k temu je dodala tudi nedavna pandemija (5). Pri odraslih prebivalcih Slovenije sodijo med najbolj izstopajoče duševne motnje anksiozne motnje, depresivna epizoda, ponavljajoča se depresija, stresne in prilagoditvene motnje, vedenjske in duševne motnje zaradi alkohola, ki se jim po 65. letu starosti pridružita še neopredeljena in vaskularna demenca (6).

Duševne motnje so problematične z vidika samomorov, ki je pogost negativen izid neprepoznane in/ali neustrezno zdravljenе bolezni, glede na količnik samomora se Slovenija uvršča nad evropsko povprečje (7). Še posebej izpostavljeni so temu starostniki, ki se pogosto počutijo manj srečne in zadovoljne kot mlajši prebivalci Evropske unije (EU), kar pomeni večje tveganje za pojav duševnih motenj (3). Pri njih so duševne motnje (največkrat gre za depresivne in anksiozne motnje) tudi večkrat neprepoznane kot pri ostali populaciji, saj se simptomi pripisujejo normalnemu procesu staranja ali drugim boleznim, to pa prispeva k večjemu tveganju za samomor (3, 8). V zadnjih dveh desetletjih je umrljivost zaradi samomora v Sloveniji sicer upadla za več kot tretjino (7), kar je rezultat okrepljenih aktivnosti na področju promocije pozitivnega duševnega zdravja, kamor se aktivno vključujejo tudi farmacevti v lekarnah (izvajanje

predavanj za laično javnost, objavljane prispevkov v publikacijah za laično javnost ipd.).

2 FARMACEVT V LEKARNI IN NJEGOVA VLOGA PRI PREPOZNAVANJU DEPRESIJE

Pravočasno prepoznavanje depresije in ustrezna obravnava bolnikov na primarni ravni imata pomemben vpliv na izboljšanje stanja na področju duševnega zdravja, pri tem je pomembno zgodnje odkrivanje bolezni, kjer imajo vlogo tudi farmacevti v lekarni. Ti so ljudem najbolj dostopni zdravstveni delavci in kot taki mnogokrat prvi, na katere se bolniki s svojimi zdravstvenimi težavami obrnejo, kar je bilo v praksi posebej opaženo v času nedavne pandemije. Rezultati raziskav kažejo, da na primarni ravni zdravstva kar polovica oseb z depresijo ni pravočasno prepoznana ter posledično ni ustrezno zdravljena (9, 10). To daje farmacevtu priložnost, da prevzame vlogo pri prepoznavanju bolezni in pravočasne usmeritve bolnika k zdravniku. V ta namen je potrebno, da je farmacevt seznanjen in sposoben prepoznati glavne, za depresijo značilne, simptome (preglednica 1), pomemben je tudi odnos farmacevta do uporabnika ter njegove komunikacijske sposobnosti (11).

Vloga farmacevta ni postavljanje diagnoze, temveč zgolj prepoznavanje simptomov na podlagi komunikacije, vedenja in videza bolnika ter napotitev k zdravniku v zdravstveno obravnavo. Komunikacija z bolnikom temelji na postavljanju nevsiljivih odprtih vprašanj, kot so: »Kako se počutite? Kakšne so vaše težave? Kdaj so se težave pojavile? Kako dolgo že trajajo težave?« (12, 13).

Farmacevt si lahko pri prepoznavanju simptomov pomaga tudi z neposrednima presejalnima vprašanjema, ki pokrijeta dva ključna simptoma (depresivno razpoloženje in upad zanimanja in užitka pri večini dejavnostih) po kriterijih Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (DSM-5, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) in kriterijih Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-10), in služita začetni oceni prisotnosti depresivne epizode v ambulanti družinskega zdravnika. Ti vprašanji sta: »Ali ste se v zadnjem mesecu pogosto počutili potrti, depresivni ali ste obupovali?« ter »Ali ste bili v zadnjem mesecu obupani in niste čutili zanimanja, veselja ali užitka pri dejavnostih, ki so se vam običajno zdele prijetne?« (10).

Farmacevt pomisli na možnost depresije tudi pri bolniku, ki toži za bolečinami, saj je ta pogost spremljajoč simptom. Najpogosteje gre za bolečino v vratu, prsih, trebuhu, sklepih,

ALI STE VEDELI?

- Pravočasno prepoznavanje depresije in pravilna obravnava bolnikov na primarni ravni zdravstva imata pomemben vpliv na izboljšanje stanja na področju duševnega zdravja ter na zmanjšanje samomorilnosti kot posledico nezdravljene bolezni.
- Farmacevt je ob zdravniku tisti zdravstveni profil, ki je odgovoren za to, da bolniku predstavi pomen zdravljenja bolezni z zdravili, pomen pravilnega jemanja zdravil in tako prispeva k njegovemu opolnomočenju ter adherenci. Pri tem ima velik vpliv odnos do bolnika ter sposobnost ustrezne komunikacije.
- Za kakovostno zdravstveno oskrbo bolnika je pomembno sodelovanje med vsemi zdravstvenimi profili, ki pri tem sodelujejo, saj le tako lahko zagotovimo varno in kakovostno zdravljenje, ki bo prispevalo k dosegu zelenega kliničnega izida.

Preglednica 1: Simptomi depresivnih motenj (10).

Table 1: Symptoms of depressive disorders (10).

Telo	Vedenje	Čustva	Misli
Bolečine	Jokavost	Žalost	Motnje koncentracije
Utrujenost	Neodzivnost ali pretirana občutljivost	Potrtnost	Težave v mišljenju, oblikovanju misli in vodenju pogovorov
Mravljinici	Umikanje v samoto	Nemoč	Motnje v osredotočenosti
Omotica	Opuščanje aktivnosti	Čustvena napetost	Občutek krivde
Tresenje	Slaba skrb zase	Tesnoba	Značilne misli: »sem nevreden« »ni prihodnosti«
Telesna napetost	Nespečnost ali pretirano spanje	Strah	»sem slab« »nima smisla«
	Nočne more	Pobitost	»ni mi pomoči« misli na smrt
	Neješčnost ali pretirana ješčnost	Brezvoljnost	
	Pomanjkanje želje po spolnosti		

križu, glavobol ter gastrointestinalne težave. Med bolečino in depresijo obstaja dvosmerna povezava, kar pomeni, da bolečina predstavlja tveganje za razvoj depresije, depresija pa je napovedni dejavnik za razvoj bolečine. Bolnike, ki trpijo za bolečinami, je potrebno vedno vprašati glede počutja, da se izključi komorbidnost depresivne motnje (14).

3 VLOGA FARMACEVTA V FAZI ZDRAVLJENJA

Najpomembnejša vloga farmacevta v lekarni je njegova svetovalna vloga v fazi aktivnega zdravljenja bolnika. Na eni strani farmacevt pozna bolezen, s katero se bolnik sooča, na drugi strani je strokovnjak za zdravila, ki so ključna v procesu zdravljenja bolezni. Z bolnikom je v neposrednem stiku, bolniki mu zaupajo in pogosto obiskujejo izbrano lekarno (11). To farmacevtu daje možnost, da z intervencijskimi taktikami, ki jih vključijo v oskrbo bolnika, razjasni njegove pomisleke glede zdravljenja bolezni, mu posreduje informacije glede pravilne uporabe zdravil (bistvene in za bolnika potrebne in koristne informacije na način, ki bo bolniku razumljiv in zanj primeren) ter prispeva k adherenci, kliničnemu izidu zdravljenja ter izboljšani kakovosti bolnikovega življenja (11, 13).

3.1 ZNAČILNOSTI BOLNIKA Z DIAGNOSTICIRANO DEPRESIVNO MOTNJO OZ. DUŠEVNO MOTNJO

Čeprav je depresija zelo pogosta bolezen, ki lahko prizadene kogarkoli, številni bolniki menijo, da so za pojav bolezni krivi sami, da je to odraz njihove šibkosti, počutijo se osamljene in osramočene zaradi svojega počutja (10, 15).

Kljub zavedanju, da bolnik ni sam kriv, da je zbolel za duševno motnjo, se ljudje od teh bolnikov še vedno distancirajo. Tako se kljub osveščanju in edukaciji javnosti in stroke srečujejo s stigmatizacijo, ki je ponekod prisotna tudi med zdravstvenimi delavci. Stigma lahko bolnika vodi v občutek krivde, sramu in ima velik vpliv na njegovo socialno izolacijo in slabšo adherenco pri zdravljenju. Med najbolj stigmatizirane duševne bolezni sodi shizofrenija, so pa stigmatizirane tudi druge duševne motnje. Raziskava med medicinskimi sestrami v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana je pokazala, da je med njimi prisotna največja stigmatizacija bolnikov z odvisnostjo od alkohola (16).

Posebna značilnost bolnikov z duševno motnjo je njihova nezavzetost za zdravljenje z zdravili oziroma slaba adherenca, kar pomembno vpliva na klinični izid zdravljenja (17). Kot kažejo raziskave, okrog 50 % psihiatričnih bolnikov in približno enak procent bolnikov, vodenih na primarni ravni,

ki ne sodijo med psihiatrične bolnike, ne jemlje redno zdravil, kar je povezano s povečanim tveganjem za relaps bolezni (17, 18). Težave z adherenco se pojavljajo v različnih fazah zdravljenja in se kažejo kot odklanjanje prevzetja predpisane zdravila v lekarni, izpuščanje oz. samoprilagajanje odmerkov zdravila in prekinitve zdravljenja (18). Razlogi za to so povezani z bolnikom samim (zaskrbljenost zaradi neželenih učinkov – upad spolnih funkcij, strah pred odvisnostjo, zakasnen učinek delovanja zdravil, zahtevna titracija za dosego učinkovitega odmerka, nemotiviranost bolnika, njegove osebne karakteristike), lahko pa je razlog tudi pomanjkljiva obravnava bolnika v ambulanti (nezadostna edukacija glede bolezni in zdravljenja, težave z vodenjem bolnika med zdravljenjem zaradi njegovega nesodelovanja) (19). Vloga farmacevta in zdravnika je predstaviti bolniku bolezen in zdravljenje brez predsodkov, mu podati jasno razlago v zvezi z njegovo boleznijo, ki ga bo razbremenila zaskrbljenosti in ga vključila v aktivno sodelovanje pri reševanju lastne težave. Takšen bolnik ne bo imel občutka krivde zaradi duševne motnje, prepoznal bo resnost svojih težav in pomen zdravljenja (11, 19). Raziskave kažejo, da bolniki pričakujejo informacije o bolezni, poteku zdravljenja in zdravilih tako od zdravnika kot farmacevta. Predvsem bolniki obravnavani na primarni ravni pridobijo od zdravnika manj informacij o bolezni, poteku zdravljenja in zdravilih kot bolniki, ki so bili zaradi bolezni hospitalizirani (11).

4 OBRAVNAVA BOLNIKA OB IZDAJI ZDRAVIL

4.1 POMEN ODNOSA IN KOMUNIKACIJE FARMACEVTA Z BOLNIKOM

Pri bolnikih z depresijo imata ob izdaji zdravil zelo pomembno vlogo odnos farmacevta do bolnika ter komunikacija z njim, kar vpliva na to, da se med farmaceutom in bolnikom vzpostavi zaupanje, ki je ključ do učinkovitega zdravljenja (11). Veščine komunikacije so tako imenovan »temeljni kamen celostne obravnave bolnikov« in gredo z roko v roki s strokovnim znanjem farmacevta (20). Ob tem se je potrebno zavedati, da je pomen besed v komunikaciji s bolnikom pravzaprav najmanjši (7 %), ključno vlogo pri prenosu informacije ima neverbalna komunikacija (kot je intonacija govora 38 %, govornica telesa 55 %), kar je potrebno upoštevati pri svetovanju (21). Tehnike, s katerimi si lahko pri

komunikaciji s bolnikom farmacevt dodatno pomaga so tehnika dobrega poslušanja ter tehnika parafraziranja (farmacevt bolniku s svojimi besedami ponovi slišano sporočilo), kar mu omogoči, da ugotovi, ali je bilo sporočilo pravilno razumljeno. Farmacevt naj se zaveda, da zgolj vztrajnost, potrpežljivost, empatija, sposobnost dobrega poslušanja in učinkovitega postavljanja vprašanj pripeljejo do cilja, torej bolnikovega zaupanja in učinkovite komunikacije z njim (22).

Zelo pomemben element pri svetovanju je tudi vzpostavitev primerne odnosa z bolnikom z depresijo, pri tem stremimo k odnosu, ki je osredotočen na bolnika, v katerem je bolnik slišan in upoštevan. V preglednici (preglednica 2) so navedena priporočila farmacevtu v lekarni pri vzpostavitvi odnosa z bolnikom z depresijo.

4.2 SVETOVANJE OB PRVI IZDAJI ZDRAVIL

Svetovanje bolniku z depresijo je ena bolj pomembnih vlog farmacevta v lekarni, saj lahko z informacijami, ki jih poda bolniku, pomembno vpliva na potek njegovega zdravljenja. Ob tem je potrebno upoštevati, na kateri ravni je bil bolnik obravnavan in temu prilagoditi količino/vrsto podanih informacij. Izkušnje iz prakse, kot tudi rezultati raziskave so pokazali, da obstajajo med bolniki, ki so obravnavani na primarni ravni in bolniki po hospitalizaciji, razlike, ki so pomembne za ustrezno farmacevtsko obravnavo teh bolnikov (11).

Ambulantno obravnavani bolniki prejmejo ob začetku zdravljenja malo informacij glede zdravil in zdravljenja, posledično je njihova potreba po teh informacijah velika, slabše je tudi spremljanje učinkovitosti zdravljenja s strani zdravnika. Vloga farmacevta, tako svetovalna kot vloga spremljanja učinkovitosti zdravljenja in adherence, je pri obravnavi teh bolnikov velika. Pri bolnikih po hospitalizaciji je vloga farmacevta okrnjena, saj so ti v prvih tednih zdravljenja, ko se izrazijo akutni neželeni učinki antidepresivov, interakcije med zdravili in (ne)odzivnost na zdravljenje, pod stalnim nadzorom zdravnikov in drugega zdravstvenega osebja, že v bolnišnici prejmejo potrebne informacije glede bolezni, zdravljenja z zdravili, in imajo redne kontrole pri psihiatru, ki spremlja učinkovitost zdravljenja (sliki 1 in 2) (11).

Bistvena razlika v svetovanju farmacevta v lekarni med ambulantno obravnavanimi bolniki in bolniki po hospitalizaciji je tako na začetku zdravljenja. Ob prvi izdaji zdravila farmacevt preveri ustreznost predpisa recepta, morebitne interakcije med novo predpisanimi zdravili in obstoječo terapijo ter bolniku posreduje informacije o delovanju zdravila,

Preglednica 2: Priporočila farmacevtu pri vzpostavitvi odnosa z bolnikom z depresijo (11).

Table 1: Recommendations for the pharmacist establishing a relationship with a patient suffering from depression (11).

<p>S pacientom skušamo vzpostaviti zaupljiv - v pacienta usmerjen - odnos</p> <ul style="list-style-type: none">pacienta je potrebno spodbuditi k sodelovanju v komunikacijskem procesu - dvosmerna komunikacija, če to dopušča psihično stanje pacienta (ocenimo). Komunikacija, v kateri pacient aktivno sodeluje, prispeva k poglobitvi odnosa med farmacevtom in pacientom, večjem zaupanju pacienta in posledično večji motivaciji pacienta pri zdravljenju.
<p>Zavedati se je potrebno, da so pacienti z depresijo / anksioznostjo pogosto ranljivi in bolj občutljivi od drugih pacientov</p> <ul style="list-style-type: none">pacientove življenjske zgodbe farmacevt ne pozna, tudi ne ozadja njegovih težav. Pacienta z depresijo / anksioznostjo se ne sme obsojati, obravnavati ga je potrebno enako kot ostale paciente, do njih izraziti situaciji primerno mero sočutja.
<p>Za pacienta si je potrebno vzeti dovolj časa</p> <ul style="list-style-type: none">čeprav se nam pri izdaji zdravil zdi, da imajo pacienti, ki so depresivni in anksiozni, raje odmaknjen, distanciran odnos in čim hitrejšo izdajo zdravil, je to zmotno. Ti pacienti, predvsem tisti vodeni pri osebnem zdravniku, si velikokrat želijo pogovora, bližine, pogovor je tudi del njihove poti k ozdravitvi.
<p>Zagotoviti je potrebno zadostno mero zasebnosti in do pacienta izkazati spoštljiv odnos</p> <ul style="list-style-type: none">pacienti z depresijo in / ali anksioznostjo zasebnosti pri svetovanju sicer ne zaznavajo kot nujno potrebno. V primeru, da farmacevt zazna nelagodje pacienta ob izdaji zdravil in svetovanju, pa je njegova naloga, da pacientu ponudi možnost izdaje zdravil v kotičku za svetovanje ter mu zagotovi zadostno mero zasebnosti.
<p>Do pacienta je potrebno izkazati primerno mero empatije</p> <ul style="list-style-type: none">sposobnost empatije je ena ključnih karakternih lastnosti farmacevta, ki omogoča dobro farmacevtsko obravnavo pacienta. Pri tem je skozi komunikacijo s pacientom potrebno oceniti pacientovo željo po empatiji. Nekateri pacienti lahko pretirano empatičen odnos občutijo tudi kot vdiranje v njihov osebni prostor.

pravilnem načinu jemanja zdravila, nastopu učinka zdravila, neželenih učinkih in pomembnosti rednega jemanja zdravila (11, 13, 23). Bolniki z depresijo namreč pogosto nezadostno razumejo tako pomen kot tudi potek antidepresivnega zdravljenja in imajo veliko neutemeljenih prepričanj, ki lahko vplivajo na nizko adherenco (18, 19). Pred samim začetkom svetovanja je potrebno pridobiti podatke tudi o tem, katere informacije o bolezni in predpisani terapiji je bolnik prejel od zdravnika, saj antidepresivi niso indicirani le za zdravljenje depresije in ima morda bolnik zdravilo uvedeno za drug namen (11, 24).

4.3 SVETOVANJE OB NADALJNJI IZDAJI ZDRAVIL

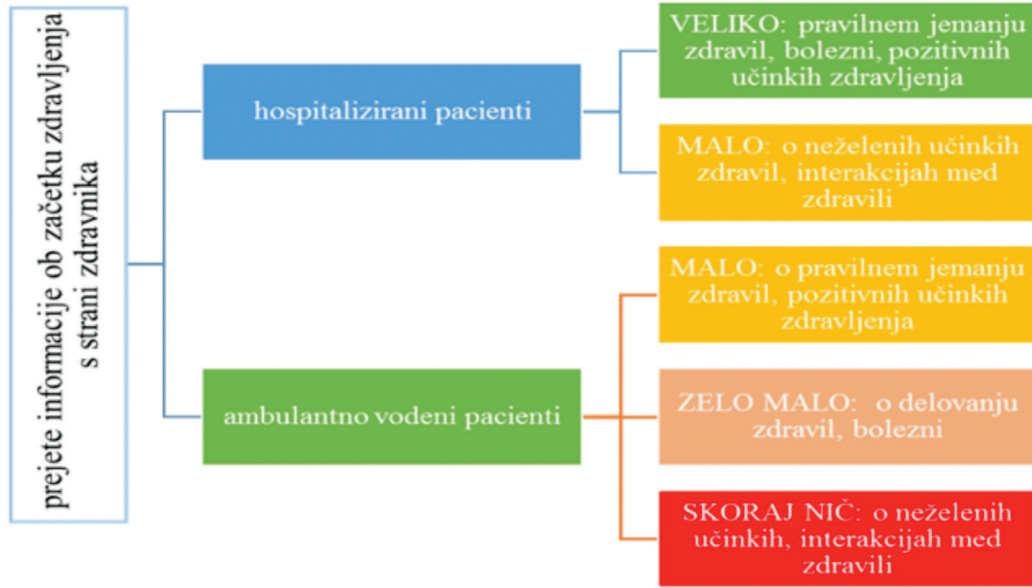
Ob naslednjih obiskih bolnika v lekarni je vloga farmacevta spremljanje učinka zdravljenja ter morebitnih težav, ki so

se pojavile med zdravljenjem (neželene učinki) ter adherence, kar je pomembnejše pri ambulantno obravnavanih bolnikih zaradi slabše kontrole nad potekom zdravljenja s strani zdravnika (bolniki imajo antidepresive pogosto predpisane na obnovljivi recept, s čimer je nadzor nad zdravljenjem s strani zdravnika okrnjen) (11).

4.3.1 Spremljanje adherence

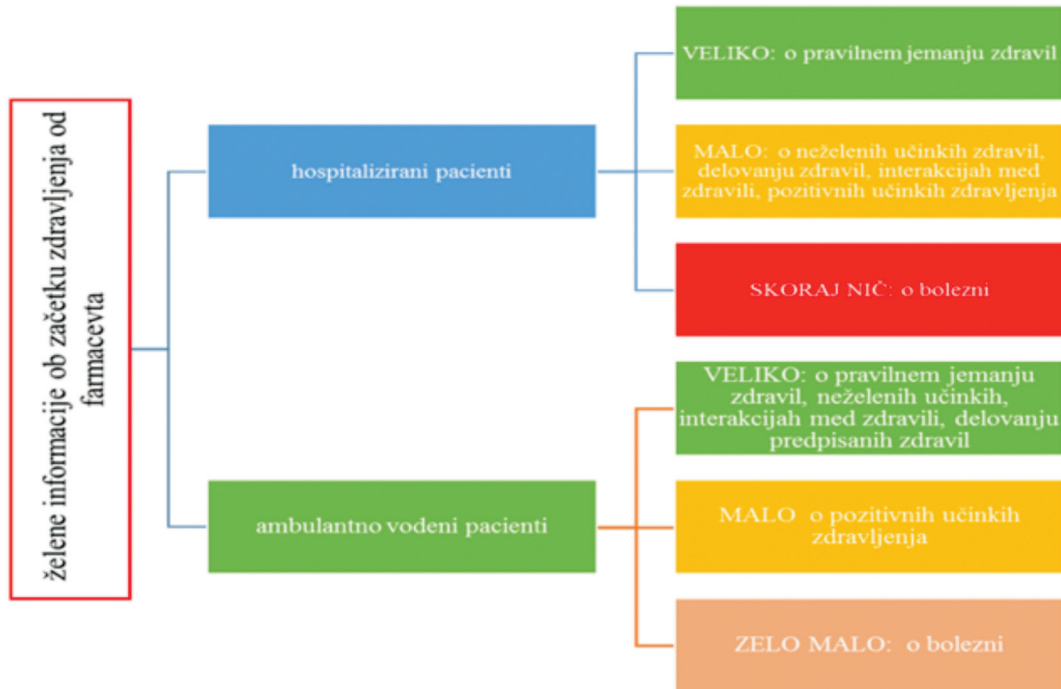
Med svetovanjem farmacevt preverja adherenco tako, da pridobi podatke, ki se nanašajo na jemanje zdravil. V zgodovini izdaje zdravil preveri, ali bolnik zdravila dviguje redno, bolniku zastavi vprašanja glede jemanja zdravil, kot so: »Ali se vam kdaj zgodi, da pozabite vzeti zdravilo?, Se vam to dogaja pogosto?«. S tovrstnimi vprašanji skuša od bolnika pridobiti čim več koristnih informacij, iz katerih lahko sklepa na njegovo adherenco (11, 13). V kolikor farmacevt v lekarni ugotovi, da bolnik zdravil ne jemlje redno





Slika 1: Informacije, ki jih bolnik prejme ob začetku zdravljenja od zdravnika (11).

Figure 1: Information that the patient receives from the doctor at the start of treatment (11).



Slika 1: Informacije, ki jih bolnik prejme ob začetku zdravljenja od zdravnika (11).

Figure 1: Information that the patient receives from the doctor at the start of treatment (11).

oziroma jih jemlje neustrezno, poskusi iz pogovora z njim ugotoviti razlog za to. V primeru, da gre za nenamerno neadherenco (bolniku ne odgovarja režim jemanja ipd.), mu ponudi ustrezno rešitev (uporaba škatlic za zdravila in

zapisovanje jemanja, sprememba časa jemanja – zvečer namesto zjutraj ipd.). V primeru, da farmacevt na adherenco ne more vplivati, bolniku svetuje obisk pri zdravniku. Opravljene so bile tudi številne raziskave o tem, kako vplivati

na sodelovanje pri jemanju zdravil, ki so pokazale, da le z izobraževanjem bolnikov (ustno informiranje o neželenih učinkih, prebiranje splošnih informativnih lističev in osebnih informativnih lističev) ni bilo doseženih želenih rezultatov. Kot bolj učinkovita se je izkazala oskrba bolnikov, ki je vključevala telefonske klice na dom, kar pa je glede na čas, ki ga ima farmacevt pri svojem delu na razpolago, težko izvedljivo (12).

4.3.2 Spremljanje neželenih učinkov v času zdravljenja

Farmacevt v lekarni med svetovanjem bolniku zastavi vprašanja, s pomočjo katerih ugotovi morebiten pojav neželenih učinkov med zdravljenjem. Pri tem postavi bolniku vprašanja, ki se nanašajo na neželene učinke anti-depresiva, ki ga bolnik jemlje, lahko pa se posluži bolj splošnih vprašanj, na primer: »Ob jemanju zdravil opazate morebitne spremembe oz. težave, ki pred tem niso bile prisotne?« ipd. V primeru pojava neželenih učinkov, ki so odpravljivi, farmacevt bolniku ustrezno svetuje (jemanje zjutraj ob pojavu nespečnosti, jemanje s hrano ob prisotnosti gastrointestinalnih težav ipd.). V primeru, da neželeni učinki niso obvladljivi in pomembno vplivajo na bolnikovo kakovost življenja, socialno funkcioniranje, sodelovanje pri zdravljenju, se bolnika napoti k zdravniku. Farmacevt v lekarni bolnika ob vsaki izdaji opozori, da zdravljenja z antidepressivi ne sme prekiniti samovoljno zaradi pojava odtegnitvenih simptomov in možnosti poslabšanja bolezni (11, 13).

4.3.3 Drugi uporabni nasveti farmacevta v lekarni bolniku z depresijo

Poleg svetovanja ob izdaji zdravil farmacevt v lekarni bolniku poda tudi dodatne nasvete, ki prispevajo k izboljšanju njegovega stanja:

- Zdrav način življenja: pri tem mu odsvetuje pretirano uživanje sladkih pijač, uživanje kofeina in alkohola. Priporoča mu uživanje mediteranske diete, saj ima izbor živil v tej dieti večjo vsebnost vitaminov B (poudarek na polnozrnatih žitih, sadju, zelenjavi, oreščkih in stročnicah, pustem mesu, piščancu, morskih sadežih) (25).
- Telesna aktivnost, v skladu z njegovimi zmožnostmi: s telesno dejavnostjo bolnik vzdržuje svojo psihofizično kondicijo, kar vpliva na izboljšanje razpoloženja, samospoštovanja, kakovost spanja in zmanjšanje telesne mase. Obiskovanje vadb v zaprtih prostorih je pri bolnikih z depresijo manj primerno zaradi občutka utujenosti, zato se svetujejo športne dejavnosti na prostem, kot so: kolesarjenje, hoja, pohodništvo, veslanje in plavanje (26).

- Izvajanje različnih tehnik sproščanja, kar je predvsem pomembno pri anksioznosti, saj se telo na tesnobne misli, ogrožujoče situacije odzove z reakcijo boj-beg, pri čemer pride do zakrčenosti mišic in posledično do bolečin v mišicah. Obstaja veliko različnih tehnik in načinov sproščanja, bolnik naj preizkuša različne možnosti in si izbere tisto, ki mu najbolj ustreza (11).
- Možnosti dodatnih oziroma podpornih oblik zdravljenja, kot so psihoedukativne delavnice (10).
- Jemanje zdravil brez recepta in prehranskih dopolnil (od bolnika je potrebno pridobiti informacije glede zdravil, ki jih ima v redni terapiji, saj se le tako lahko izbere za bolnika najprimernejši in najvarnejši pripravek za želeni namen) (11).
- Vnos prehranskih dodatkov kot podporna terapija pri depresiji: maščobne kisline omega-3, vitamin D, probiotiki, vitamini B (z depresijo povezujemo pomanjkanje B6, B12 in folne kisline), magnezij (11, 27).

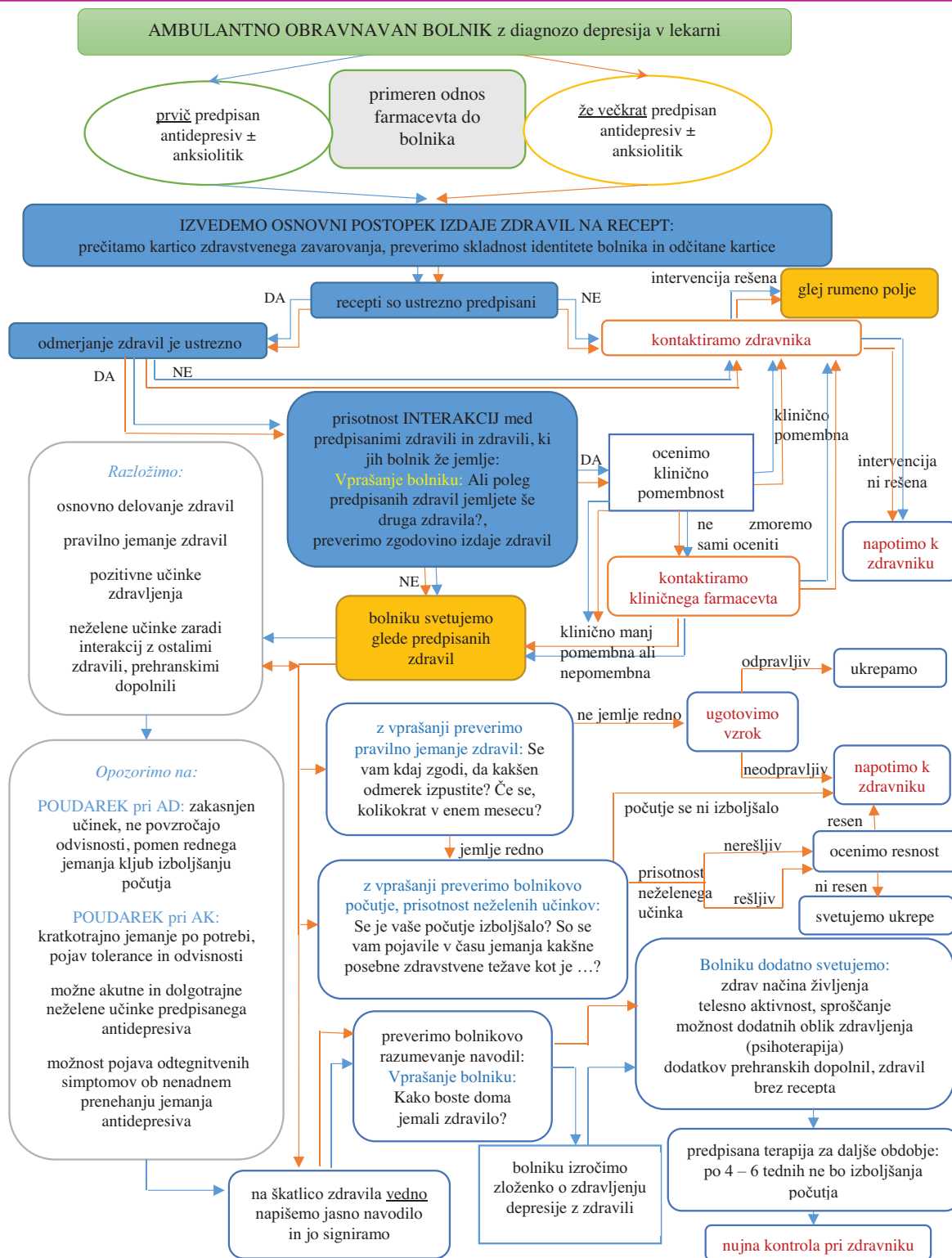
Protokol za obravnavo bolnika z depresijo v lekarni prikazujeta sliki 3 in 4.

5 SKLEP

Z bolniki z depresijo se v lekarni zelo pogosto srečujemo, svetovanje farmacevtov tem bolnikom pa je, kot kažejo izkušnje, pogosto neustrezno oziroma pomanjkljivo. To ima negativen vpliv na adherenco, ki je ključnega pomena za dober klinični in ekonomski izid zdravljenja. Farmacevt v lekarni se mora zavedati, da je tisti člen v zdravstveni oskrbi bolnika, ki lahko v največji meri razjasni bolnikove dileme glede predpisanih zdravil, mu predstavi potek zdravljenja z zdravili (učinke zdravil, cilj zdravljenja) ter ga motivira pri sodelovanju v procesu zdravljenja. Do bolnika z duševno motnjo mora izkazovati primeren odnos in prilagoditi način komunikacije tako, da bo bolnik razumel bistvene elemente svetovanja, ki bodo koristni za njegovo zdravljenje. Farmacevt je tudi tisti, ki sodeluje z zdravnikom pri razreševanju težav oz. dilem pri zdravljenju bolnika z zdravili in prispeva k optimizaciji njegove terapije.

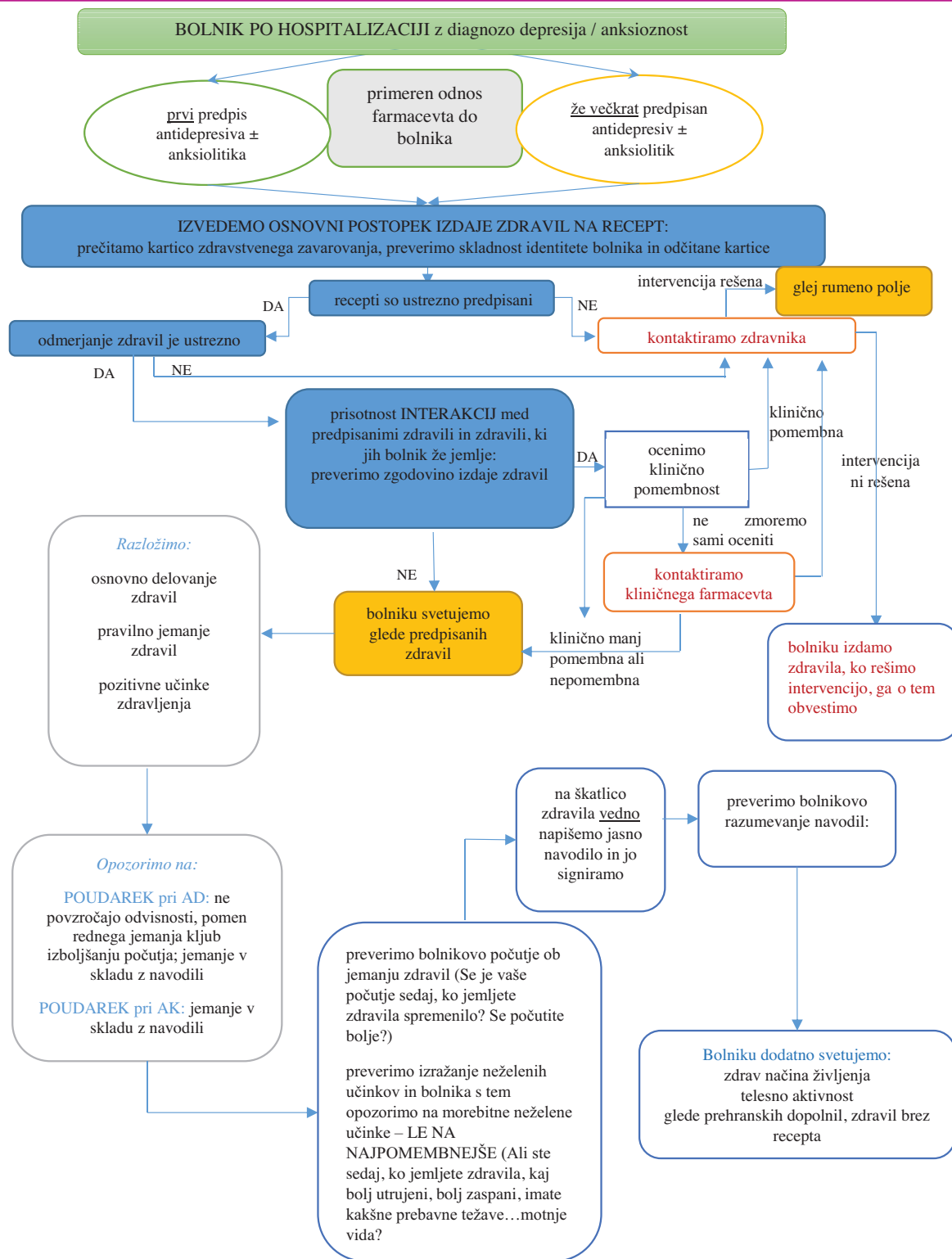
Farmacevti v lekarni niso zgolj izdajatelji in skrbniki zdravil, temveč stopajo izza pulsa nasproti bolniku in zdravstvenemu osebjem, ki sodeluje v procesu zdravljenja bolnika in prispevajo k izboljšanju kakovosti življenja bolnikov z depresijo in ostalimi boleznimi.





Slika 3: Protokol obravnave bolnika v lekarni (11).

Figure 3: Protocol of pharmaceutical treatment of the patient (11).



Slika 4: Protokol obravnave bolnika v lekarni.
Figure 4: Protocol of pharmaceutical treatment of the patient.

6 LITERATURA

- World Health Organisation. [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/major-themes/health-and-well-being>
- Jeriček Klanšček H, Zorko M, Roškar S, Bajt M, Kamin T. Nekatero značilnosti duševnega zdravja prebivalcev Slovenije. *Zdravstveni Vestnik*. 2010;79:523–530.
- Resolucija o nacionalnem programu duševnega zdravja 2014–2018. [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: http://www.sent.si/fck_files/file/NOVICE/NPDZ_3_J.pdf
- Šprah L, Novak T, Dernovšek MZ. Ocena tveganj za razvoj težav v duševnem zdravju prebivalcev Republike Slovenije [Internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2011 [cited 2017 Dec 13]. Available from: https://nijz.si/wp-content/uploads/2015/03/raziskava.ocena_tveganj_za_razvoj_tezav_v_dusevnem_zdravju_prebivalcev_rs.2011.pdf
- Fiorenzato E, Zabberoni S, Costa A, Cona G. Cognitive and mental health changes and their vulnerability factors related to COVID-19 lockdown in Italy [Internet]. *PloS one*; 2021 [cited 2023 Feb 3]. 16(1). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246204>.
- Konec Jurišič N, Konec Zakotnik J: Resolucija o Nacionalnem programu duševnega zdravja 2018–2028. In: Roškar S, Videtič Paska A, editors. *Samomor v Sloveniji in svetu*. [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje - Program MIRA; 2021 [cited 2023 Feb 15]. Chapter 3. 54 p. Available from: https://www.zadusevnozdravje.si/wp-content/uploads/2021/12/Samomor-v-Sloveniji_elektronska-izdaja_25_10_21-1.pdf
- Roškar S, Vinko M, Konec Jurišič N: Samomorilno vedenje v populaciji - prikaz stanja, trendov in značilnosti po svetu in v Sloveniji. In: Roškar S, Videtič Paska A, editors. *Samomor v Sloveniji in svetu*. [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje - Program MIRA; 2021 [cited 2023 Feb 15]. Chapter 4. p. 63-76. Available from: https://www.zadusevnozdravje.si/wp-content/uploads/2021/12/Samomor-v-Sloveniji_elektronska-izdaja_25_10_21-1.pdf
- Tršinar M. Zdravljenje depresija pri starostnikih. *Farmacevtski vestnik*. 2017. 68(2): 153-159.
- Kozel D, Maučec Zakotnik J, Tančič Grum A, Kersnik J, Rotar Pavlič D, Žmuc Tomori M et al. Ugotovitve sistematičnega presejanja znakov in simptomov depresije v ambulantni zdravnik družinske medicine v Sloveniji. *Zdravstveni vestnik*. 2012. 81: 838–846.
- Roškar S, Konec Jurišič N, L Lunder et al. Prepoznavanje in obravnava depresije in samomorilnosti pri pacientih v ambulantni družinskega zdravnika. *Priročnik za strokovnjake na primarni zdravstveni ravni* [Internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016 [cited 2023 Feb 20]. Available from: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/12/priročnik_prepoznavanje_in_obravnav_a_depresije_in_samomorilnosti.pdf
- Kadilnik M. Oblikovanje protokolov za farmacevtsko obravnavo različnih pacientov z depresijo in anksioznostjo v lekarni na osnovi raziskave med pacienti, zdravniki in farmacevti. *Specialistična naloga iz klinične farmacije*. Ljubljana, 2018.
- Tršinar M. Bolniki z motnjami razpoloženja v lekarni. *Farmacevtski vestnik*. 2006. 57(3): 212-216.
- Kamusheva M, Ignatova D, Golda A, Skowron A. The Potential Role of the Pharmacist in Supporting Patients with Depression - A Literature-Based Point of View [Internet]. *Integr Pharm Res Pract*; 2020 [cited 2023 Feb 25]. 26(9): 49-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049755/>
- Kores Plesničar B. Depresija in bolečina. *Farmacevtski vestnik*. 2010. 61(2): 59-65.
- Rufallo ML. Self-Blaming Depression: Theory and Technique [Internet]. *Psychiatric Times*; 2022 [cited 2023 Feb 21]. Available from: <https://www.psychiatrictimes.com/view/self-blaming-depression-theory-and-technique>
- Kuklec V. Stigmatizacija pacientov z različnimi diagnozami s strani zaposlenih v zdravstveni negi. *Obzornik zdravstvene nege*. 2010. 44(3): 195-201.
- Antolič R. Zavzetost za zdravljenje z zdravili - zakaj je tako nizka in kaj lahko storimo?. *Farmacevtski vestnik*. 2013. 64(4): 304-308.
- Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant Adherence: Are Patients Taking Their Medications? [Internet]. *Innov Clin Neurosci*; 2012 [cited 2017 Dec 28]. 9 (5-6): 41-46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398686/>
- Chong WW, Aslani P, Chen TF. Adherence to antidepressant medications: an evaluation of community pharmacists' counseling practices [Internet]. In: *Patient Prefer Adherence*; 2013 [cited 2017 Dec 28]. 7:813–825. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3754825/>
- Komunikacija in njene vrzeli pri delu z onkološkimi pacientom. *Zbornik predavanj*. [Internet]. [cited 2017 Dec 28]. Available from: <https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2019/10/Komunikacija-in-njene-vrzeli-pri-delu-z-onkolo%C5%A1kim-pacientom.pdf>
- Hudnik S. Motnje v komuniciranju med zdravstvenimi delavci in pacienti. *Diplomsko delo*. Ekonomsko - poslovna fakulteta. Univerza v Mariboru, 2007.
- Vrhovnik I. Komunikacija v lekarni pri samozdravljenju. *Farmacevtski Vestnik*. 2011. 62: 215-207.
- Abram T, Ignatov N. Farmacevtska skrb pri duševnih boleznih. *Farm vestn* 2010. 61 (2): 91-94.
- Cascade EF, Kalali AH, Thase ME. Use of antidepressants: expansion beyond depression and anxiety [Internet]. *Psychiatry (Edgmont)*; 2007 [cited 2017 Dec 28]. 4(12):25-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861511/>
- Ventriglio A, Sancassiani F, Contu MP, Latorre M, Di Slavatore M, Fornaro M, Bhugra D. Mediterranean Diet and its Benefits on Health and Mental Health: A Literature Review [Internet]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*; 2020 [cited 2023 Feb 25]. 16(Suppl-1):156-164. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7536728/>
- Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity [Internet]. *Neurosci Biobehav*; 2019 [cited 2023 Feb 25]. 107:525-539. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586447/>
- Thurfah JN, Christine, Bagaskhara PP, Alfian SD, Puspitasari IM. Dietary Supplementations and Depression [Internet]. *J Multidiscip Healthc*; 2022 [cited 2023 Feb 25]. 15:1121-1141. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9123934/>

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU HEMOFILIJE

NEW DEVELOPMENTS IN HAEMOPHILIA TREATMENT

AVTORICI / AUTHOR:

izr. prof. dr. Irena Preložnik Zupan, dr. med.
asist. Karla Reiner, dr. med.

*Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta,
Univerza v Ljubljani.*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: irena.zupan@kclj.si

1 UVOD

Hemofilija je redka, recesivno dedna motnja v strjevanju krvi, vezana na kromosom X. Mutacijo običajno podedujejo moški po materi, v 30 % pa nastopi spontano, na novo. Pri hemofiliji A (HA) ima bolnik odsotno ali zmanjšano aktivnost strjevalnega faktorja VIII (FVIII), pri hemofiliji B (HB) pa faktorja IX (FIX). HA je pogostejša, predstavlja 80–85 % celotne populacije bolnikov. Glede na izmerjeno aktivnost FVIII/IX hemofilijo razdelimo v tri stopnje oz. oblike, težko, srednjo in lahko, z aktivnostjo FVIII/IX < 1% normalne vrednosti pri težki obliki, 1–5 % pri srednji in 5–40 % normalne vrednosti pri lahki obliki bolezni. Resnost in pogostost krvavitve sta različni in sovpadata s težo bolezni. Večina krvavitve predstavljajo krvavitve v velike sklepe (koleno, gleženj, komolec, redkeje ramenski sklep, zapestje, kolk) in/ali mišice. Pri težki stopnji bolezni so lahko krvavitve spontane,

POVZETEK

Zdravljenje hemofilije je v zadnjih letih doseglo nove mejnike. Tradicionalno nadomestno zdravljenje hemofilije s faktorji strjevanja krvi, pridobljenimi iz plazme darovalcev krvi, so v zadnjih desetih letih nadomestili novi načini zdravljenja, kot so rekombinantne molekule faktorjev VIII in IX s podaljšano razpolovno dobo ter nefaktorsko zdravljenje, vključno z bispecifičnim protitelesom emicizumabom, ki je edini že v redni klinični praksi. Ta pregled je posvečen novejšim oblikam zdravljenja, ki prispevajo k izboljšanju profilakse pri bolnikih s hemofilijo. Prvi del je osredotočen na trenutno stanje zdravljenja in slovenske razmere. V drugem delu se posvetimo pregledu novih možnosti zdravljenja.

KLJUČNE BESEDE:

faktorji strjevanja krvi, genska terapija, hemofilija A in B, nefaktorsko zdravljenje

ABSTRACT

Treatment of haemophilia has reached new milestones in recent years. The traditional replacement therapy of haemophilia with clotting factors derived from blood donor plasma has been replaced over the last ten years by new treatments such as recombinant factor VIII and IX molecules with extended half-life, and non-factor therapies including the bispecific antibody emicizumab, which is the only one already in routine clinical practice. This review focuses on newer treatments that contribute to improving prophylaxis in patients with haemophilia. The first part focuses on the current state of treatment and the Slovenian situation. In the second part, we focus on the review of new treatment options.

KEY WORDS:

blood clotting factors, gene therapy, haemophilia A and B, non-factorial treatment

sicer nastopijo že ob manjši poškodbi ali kirurškem posegu in so dolgotrajnejše (1).

V Sloveniji se v povprečju rodita do dva bolnika na leto s hemofilijo A/B (avtorjevi osebni podatki in poizvedovanje v slovenskem nacionalnem registru, marec 2023) (2, 3). Prevalenca v svetu je približno 100 bolnikov na milijon prebivalcev (4). V slovenskem registru imamo v marcu 2023



skupaj 231 bolnikov s hemofilijo A/B, HA 206 bolnikov (težka oblika 82, srednja 15, lahka 109), HB 25 bolnikov (težka 7, srednja 8, lahka 10) (avtorjevo poizvedovanje v slovenskem nacionalnem registru, marec 2023).

V zadnjih tridesetih letih je zdravljenje hemofilije močno napredovalo, s tem pa se je izboljšala kakovost življenja bolnikov in življenjska doba, ki se je praktično izenačila z zdravo populacijo (1). V članku prikazujemo sedanjí standard zdravljenja hemofilije v svetu in pri nas in nove oblike zdravljenja, ki prihajajo tudi že na slovensko tržišče.

2 TRENUTNO ZDRAVLJENJE HEMOFILIJ

2.1 OPTIMALNO ZDRAVLJENJE HEMOFILIJ DANES POSTAJA VSE BOLJ ZAPLETENO

Celostno oskrbo je treba uvesti takoj po postavitvi diagnoze (1, 5, 6). To vključuje odločitve o preventivi s koncentratí manjkajočih faktorjev ali drugimi zdravili, metode za zmanjšanje tveganja za krvavitve ter svetovanje glede psihosocialnih vprašanj in dedovanja bolezni. Izobraževanje o bo-

ALI STE VEDELI?

- Rekombinantni koagulacijski faktorji strjevanja krvi s podaljšanim delovanjem lahko podaljšajo interval med posameznimi aplikacijami faktorja ali povečajo raven faktorja strjevanja pred naslednjo aplikacijo.
- Monoklonsko protitelo, ki nadomesti FVIII v koagulacijski kaskadi, emicizumab, v Sloveniji uporabljamo od avgusta 2019. Pri bolnikih s hemofilijo A je znatno zmanjšal število spontaní krvavitve, ne glede na prisotnost inhibitornih protiteles. Daje se pod kožo in tudi zaradi načina aplikacije je mnogim bolnikom izboljšal kakovost življenja. Podatki o varnosti emicizumaba in o sočasni uporabi koagulacijskih faktorjev ter obvodnih zdravil so na voljo za nekaj let in so ugodni.
- Klinična preizkušanja genskega zdravljenja hemofilije so bila uspešna tako za hemofilijo A kot za hemofilijo B. V nekaterih primerih so bile dosežene zadovoljive ravni faktorja strjevanja, ki pa zaenkrat še niso dolgoročno stabilne.

lezni je pomembno za družine in skrbnike, zlasti tiste, ki imajo novorojenčke z novo diagnozo hemofilije, saj bo novorojenček prva oseba s hemofilijo v približno tretjini družin. Trenutno optimalna oblika zdravljenja bolnikov s težko obliko hemofilije je dolgotrajna redna profilaksa od zgodnjega otroštva do pozne starosti (5, 6). Ta pristop prepreči pogoste spontane krvavitve, zlasti v sklepe in s tem zmanjša razvoj kronične artropatije (1, 6). Redna, intravenska, aplikacija manjkajočega faktorja strjevanja krvi 2–4x/tedensko, oziroma 100–200x/letno, ki omogoča vzdrževanje aktivnosti faktorja nad 1 % in s tem prepreči spontane krvavitve, mnogokrat predstavlja izziv za bolnike in svojce. V Sloveniji trenutno za vse bolnike s HA in HB uporabljamo rekombinantne faktorje (rF) s standardnim ali podaljšanim razpolovnim časom, ki so za intravensko aplikacijo ter monoklonsko protitelo, emicizumab, ki nadomesti vlogo faktorja VIII v koagulacijski kaskadi in se daje v podkožje, kar je za mnoge bolnike s težkim žilnim dostopom zelo dobrodošlo (izkušnje avtorjev). Koagulacijskih faktorjev, pridobljenih iz plazme darovalcev, v Sloveniji ne uporabljamo več. Vsi hemofiliki v Sloveniji s težko obliko bolezni in pomemben delež bolnikov z zmerno težko obliko prejemajo redno profilaktično zdravljenje.

Pri 20–30 % bolnikov s HA (manj pri HB) se v prvih 20 do 150 aplikacijah faktorja lahko pojavijo tudi inhibitorna aloprotitelesa, ki predstavljajo resen, življenje ogrožajoč zaplet. V takšnih primerih dodatno nadomeščanje faktorja strjevanja nima učinka (7–10). Potrebna so obvodna zdravila, kot so aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa (aPCC) ali rekombinantni FVII (rFVIIa). V zadnjih letih se uporablja monoklonsko protitelo, ki nadomešča FVIII v koagulacijski kaskadi in ga inhibitorji (alo-protitelesa) ne prepoznajo (10). Slovenska priporočila obravnave hemofilikov so na razpolago v Zdravniškem vestniku (11), vendar že potrebujejo obnovitev. Nova priporočila Svetovnega združenja za hemofilijo (WFH) so izšla 2020 in so temelj obravnave bolnikov po celem svetu (1). Na njih temelji tudi sodoben slovenski pristop obravnave bolnikov s hemofilijo.

2.2 KRONIČNA ARTROPATIJA RAZDELI BOLNIKE S HEMOFILJO V SLOVENIJI V TRI STAROSTNE SKUPINE

Bolnike s težko obliko hemofilije A in B danes lahko razdelimo v tri starostne skupine po kronični prizadetost velikih sklepov, zaradi vedno boljših možnosti zdravljenja skozi zadnjih 30 do 50 let. Bolniki, mlajši od 25 let, imajo primarno

profilakso (preventivno zdravljenje) od zgodnjega otroštva in zato praktično nimajo okvare velikih sklepov. Hodijo na redne obravnave k hematologu oziroma pediatru hematologu, kjer sprotno rešujemo vso aktualno problematiko. Bolniki v starosti med 25 in 45 let v zgodnjem otroštvu niso imeli možnosti preventivnega zdravljenja in imajo delno hemofilično poliartropatijo, zato potrebujejo redno ortopedsko obravnavo in podporo ustrezne fizioterapije. Ob rednih pregledih pri hematologu spremljamo tudi pojav kroničnih boleznih sodobnega časa, kamor sodijo kardiovaskularne bolezni, metabolne bolezni in rak (12). Bolniki, starejši od 45 let, imajo hudo hemofilično poliartropatijo, so invalidi in seveda potrebujejo še bolj intenzivno vodenje vseh problemov, mnogo operativnih posegov, redno fizioterapijo kot tudi ostalo redno specialistično podporo. To obravnavo koordiniramo hematologi, ki pri celotni oskrbi vedno priskočimo na pomoč, štiriindvajset ur na dan, sedem dni v tednu (24/7), kjerkoli v Sloveniji se s hemofilikom karkoli zgodi. Osnovni pristop do hemofilika je za vse pridružene bolezni, poškodbe, krvave posege enak kot pri bolniku brez hemofilije, vendar mora vedno sodelovati hematolog, da ustrezno uredi hemostazo in jo vodi ves čas zdravljenja pridružene bolezni. Vse pomembnejše obravnave potekajo v UKC Ljubljana, saj imamo tukaj ustrezne specializirane laboratorije za 24-urno spremljanje aktivnosti manjkajočih faktorjev strjevanja krvi in možen pojav inhibičnih protiteles ter ukrepanje.

2.3 ŽIVLJENJSKA DOBA HEMOFILIKOV S TEŽKO OBLIKO BOLEZNI

Uvedba preventivnega načina zdravljenja hemofilije z varnimi plazemskimi ali rekombinantnimi koagulacijskimi faktorji, uspešno zdravljenje okužb, kot sta hepatitis C in HIV, ter boljša in celovita oskrba hemofilikov nasploh v Centrih za hemofilijo, je podaljšala življenjsko dobo, ki se je že skoraj približala povprečni doseženi starosti splošne populacije (4, 13). V Sloveniji imamo takšen Center za hemofilijo v UKC Ljubljana, ki je razdeljen na pediatrični in internistični del. Zaradi krajše življenjske dobe hemofiliki še pred nekaj leti niso imeli težav z obolenji sodobnega časa. V zadnjih letih se je to spremenilo in v ta namen potrebujejo še bolj celovito obravnavo kadarkoli pride do takšnih stanj. Hematologi vedno sodelujemo z drugimi specialisti, kadar hemofiliki potrebujejo zdravljenje katerekoli od kroničnih ali akutnih obolenj ob hemofiliji. Še do nedavnega se je mislilo, da so bolniki s hemofilijo, zaradi manjše koagulabilnosti krvi, manj ogroženi za kardiovaskularna obolenja, ki so glavni vzrok smrti v razvitem svetu. Kaže pa, da ateroskle-

roza hemofilike prizadene podobno kot nehemofilike, podobna je tudi prevalenca dejavnikov tveganja za ishemično bolezen srca pri obeh skupinah (14).

3 PREGLED NOVIH OBLIK ZDRAVLJENJA HEMOFILIJE

Obstajata dve glavni strategiji obvladovanja nagnjenosti h krvavitvam pri hemofiliji, pri vsaki od njiju pa je v razvoju več možnih pristopov (slika 1) (15–18):

I – povečanje aktivnosti manjkajočega faktorja:

- gensko zdravljenje, ki nadomešča manjkajoči faktor koagulacije,
- celično zdravljenje, ki lahko proizvaja manjkajoči faktor,
- modifikacije faktorjev, kot sta podaljšanje razpolovnega časa ali podkožno dajanje,
- nadomestki faktorja, kot so bispecifična monoklonska protitelesa.

II – zmanjšanje delovanja endogenih inhibitorjev v koagulacijski kaskadi in na ta način ponovna vzpostavitev ravnovesja v hemostazi:

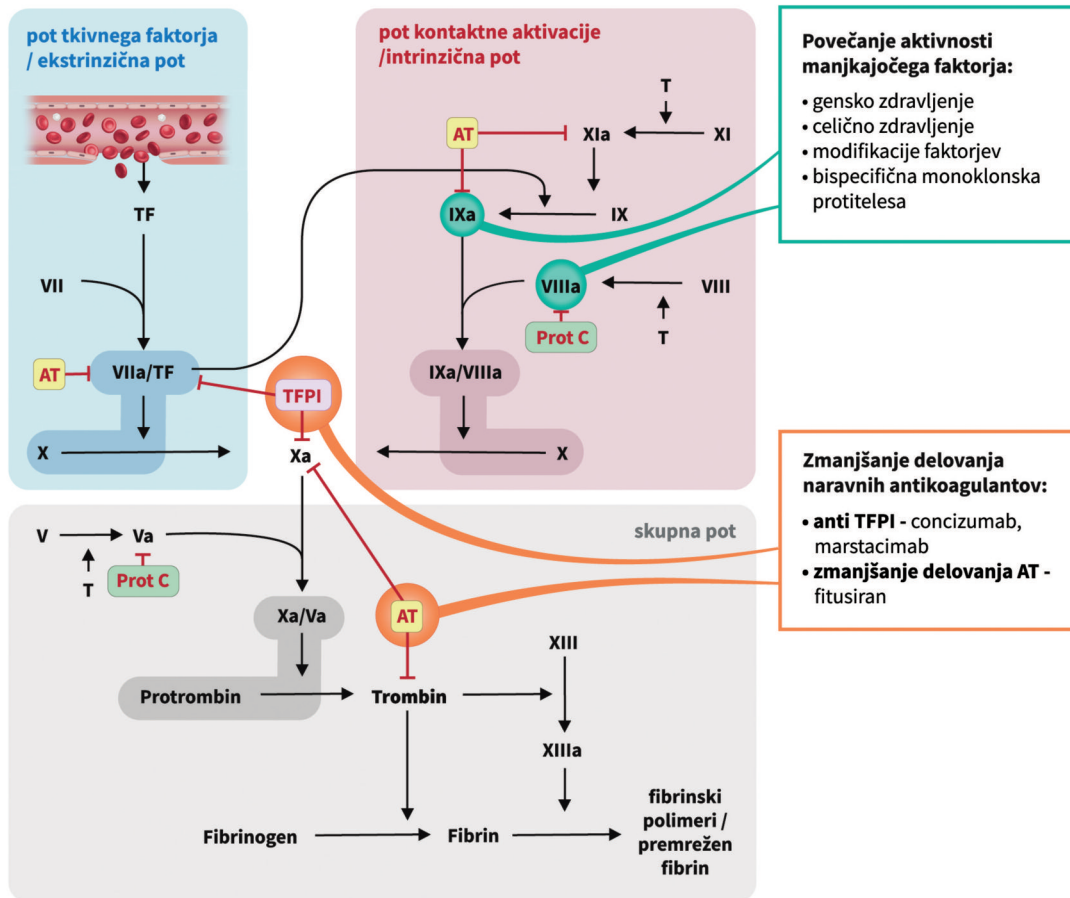
- monoklonska protitelesa ali majhne molekule, ki blokirajo njihovo delovanje,
- RNK zdravila za zmanjšanje ravni ciljnih antikoagulantov.

3.1 POVEČANJE AKTIVNOSTI MANJKAJOČEGA FAKTORJA

3.1.1 Gensko zdravljenje hemofilije

Hemofilija je na nek način idealna bolezen za gensko zdravljenje. Običajno gre za mutacijo enega gena in že minimalen porast aktivnosti manjkajočega faktorja strjevanja (npr. $\geq 5\%$) pomembno izboljša klinično sliko bolnika, pri čemer iz težke oblike bolezni naredimo lahko. V različnih državah po svetu potekajo prizadevanja za uvedbo pristopov genskega zdravljenja hemofilije (15). Z gensko terapijo se v celice vnese tuja (eksogena) DNK, ki se lahko uporabi za proizvodnjo pomanjkljive beljakovine. Ta lahko vključuje gen za naravno obliko manjkajočega faktorja ali spremenjen gen z izboljšanimi lastnostmi, kot sta večja aktivnost ali daljša razpolovna doba (16). Ker faktor kroži v krvnem obtoku, se lahko DNK prenese v celice, ki imajo dostop do krvnega obtoka. Hepatociti veljajo za primerno ciljno celico za transdukcijo vektorja, ker jetra predstavljajo mesto sinteze večine faktorjev strjevanja krvi, vključno z endogenim faktorjem IX. Endogeni faktor VIII proizvajajo endotelijske





Slika 1. Shema sodobnega modela koagulacijske kaskade in inhibitorji koagulacije, antitrombin (AT), protein C (prot C) in inhibitor poti tkivnega faktorja (TFPI) na mestu delovanja v koagulacijski kaskadi (11). V modrem in rumenem okviru so navedeni novi pristopi k zdravljenju hemofilije in njihovo mesto delovanja. TF – tkivni faktor. Sliko izrisala Dora Rupčič.

Figure 1. Schematic of a modern model of the coagulation cascade and the coagulation inhibitors, antithrombin (AT), protein C (prot C) and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) at the site of action in the coagulation cascade (11). The blue and yellow boxes indicate new approaches to the treatment of haemophilia and their site of action. TF – tissue factor. Figure made by Dora Rupčič.

celice v jetrih. Pri genskem zdravljenju se v hepatocite prenesajo konstrukti/transgeni za F8 in F9, obdani z virusno kapsido. Za zdravljenje hemofilije so najbolj v uporabi z adeno virusi povezani vektorji (AAV vektorji). Konstrukti za gensko terapijo se običajno dajejo intravensko in se prenesajo v ciljne celice, za katere ima vektor tropizem. Po aplikaciji sledi skrbno spremljanje zaradi pojava neželenih učinkov, vključno s kratkotrajnimi reakcijami, povezanimi z infuzijo, in dolgotrajnim zvišanjem transaminaz. Zdi se, da je dovolj povečati aktivnost manjkajočega faktorja na 30–40 %. Meritve učinkovitosti, vključno z ravnmi faktorjev in krvavitvami, se spremljajo v daljšem obdobju. Trajnost odziva ni bila dokončno ugotovljena za noben izdelek za gensko zdravljenje. V najnaprednejšem preskušanju pri pomanj-

kanju faktorja VIII so opazili, da raven faktorja VIII sčasoma upada (15–18). Februarja 2023 je Evropska komisija odobrila prvo gensko terapijo za hemofilijo B, HEMGENIX® družbe CSL (19).

3.1.2 Celično zdravljenje

Pri celičnem zdravljenju se v bolnika vnesejo intaktne celice, za razliko od genskega zdravljenja, kjer se manipulira z geni koagulacijskih faktorjev. Uporabljajo avtologne ali tuje celice. Izven telesa jih ustrezno pripravijo s podobnimi metodologijami kot za gensko zdravljenje, tuje celice potrebujejo še imunsko obdelavo, da ne pride do zavrnitve in jih nato ponovno uvedejo v telo (17, 18). Zaenkrat gre za predklinične raziskave.

3.1.3 Faktorji s podaljšanim razpolovnim časom

Razpolovni čas FVIII v plazmi je 10 do 12 ur, FIX pa 16 do 18 ur (1, 11, 13). Na voljo je več modifikacij faktorjev za podaljšanje razpolovnega časa, rekombinantna fuzija z imunoglobulinskim območjem Fc ali albuminom ter PEGilacija (kovalentno vezanje polietilen glikola (PEG) na določenih točkah molekule F) (20–22). Glavna prednost je podaljšan interval med odmerki, kar zmanjšuje obremenitve bolnika, povezane z intravenskim dostopom. Te oblike faktorjev že uporabljamo v redni klinični praksi. Izboljšale so zlasti razpolovno dobo FIX, manj FVIII zaradi njegove potrebe po vezavi von Willebrandovega faktorja (vWF), ki FVIII nudi stabilnost. Sedaj prihaja na svetovno tržišče tudi ta različica rFVIII, vezanega na del vWF, ki pomembno podaljša razpolovni čas FVIII. Te oblike faktorjev se zaenkrat aplicirajo venozno (20–22).

3.1.4 Nadomestki za koagulacijske faktorje oz. nefaktorsko zdravljenje, ki pospeši koagulacijsko pot

Bispecifična humanizirana monoklonska protitelesa

– emicizumab je bispecifično humanizirano monoklonsko protitelo, ki se uporablja za profilakso pri hemofiliji A. Mim8 je še eno bispecifično protitelo v razvoju, ki prav tako nadomešča vlogo faktorja VIIIa pri združevanju faktorja XIa in faktorja X. Podobno kot emicizumab se lahko daje podkožno pri osebah s hemofilijo A, tako z inhibitorji kot brez njih (17, 18, 22).

3.2 Zmanjšanje aktivnosti naravnih antikoagulantov (uravnavanje ravnotežja hemostaze)

Pri nekaterih bolnikih s hemofilijo, ki imajo prirojeno trombofilijo, so opazili manj pogoste ali blažje krvavitve (17, 18). To je privedlo do razvoja pristopov zdravljenja, ki ciljajo na endogene antikoagulantne beljakovine (naravne inhibitorje koagulacije), s čimer se ponovno vzpostavi ravnovesje med prokoagulantnimi in antikoagulantnimi dejavniki v koagulacijski kaskadi. Inhibitor poti tkivnega faktorja (TFPI), antitrombin (AT), protein C in protein S so bili cilj tega terapevtskega pristopa. Ker povečujejo nastajanje trombina na splošno in ne s popraviljem pomanjkanja določenega dejavnika, lahko ti pristopi k zdravljenju zmanjšajo krvavitve ne glede na pomanjkanje koagulacijskega faktorja (22).

3.2.1 Anti-TFPI

TFPI je naravni zaviralec koagulacije, ki preprečuje nenadzorovano krepitev kaskade strjevanja krvi. Deluje na dva načina, in sicer zavira faktor Xa in preprečuje nastajanje

faktorja Xa po ekstrinzični poti (zavira kompleks tkivni faktor in FVIIa) (23). **Concizumab** je monoklonsko protitelo proti TFPI, ki se lahko daje podkožno (kot v kliničnih preskušanjih) ali intravensko. Učinkovit je pri HA in HB. Zaradi pojava trombotičnih dogodkov je bilo sprva klinično preizkušanje ustavljeno, kasneje pa ponovno uvedeno (17, 18, 22). **Marstacimab** je še ena različica anti-TFPI, ki se preizkuša (18).

3.2.2 Zmanjšanje delovanja AT

AT je naravni antikoagulant, ki zavira trombin (faktor IIa), faktor Xa in druge serinske proteaze v koagulacijski kaskadi, kot je faktor IXa (23). Zmanjšana aktivnost AT lahko povzroči protrombotično stanje. **Fitusiran** je majhna moteča molekula RNA (siRNA), ki pred translacijo razgradi mRNA, ki kodira AT. Lahko se ga daje pod kožo in je učinkovit pri HA in HB. Predhodna farmakokinetična analiza je pokazala, da ima zdravilo kratko razpolovno dobo v plazmi (tri do pet ur), zmanjšanje ravni AT pa traja več tednov. Študije z zdravilom še potekajo (17, 18, 22).

4 SKLEP

Standardno zdravljenje hemofilije v modernem času pomeni redno profilaktično dajanje manjkajočega faktorja strjevanja krvi intravensko. HA lahko profilaktično zdravimo tudi z monoklonskim protitelesom, emicizumabom, ki nadomešča delovanje FVIII in se daje pod kožo. Nove možnosti zdravljenja hemofilije temeljijo na novih mehanizmi delovanja, ki omogočajo bolnikom vedno boljše zaščito pred krvavitvami s tem pa tudi boljše kakovost življenja.

5 LITERATURA

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 1–158.
2. <https://nizj.si/podatki/porocilo-registra-hemofilikov/>; Pristop 9. 4. 2023.
3. <https://www.statista.com/statistics/963522/share-of-people-with-hemophilia-in-slovenia-by-age/>; Pristop 9. 4. 2023.
4. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I & Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010; 16: 20–32.

5. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias—From royal genes to gene therapy. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1773–9.
6. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: Diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet.* 2016; 388: 187–97.
7. Wight J, Paisley S: The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia.* 2003; 9: 418–35.
8. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R: Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors—twenty years, 'Bonn protocol'. *Vox Sang.* 1996; 70 (Suppl 1): 30–5.
9. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al.: A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2054–64.
10. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al.: European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). *European principles of inhibitor management in patients with haemophilia.* *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 66.
11. Benedik Dolničar M, Faganel Kotnik B, Kitanovski L, Jazbec J, Preložnik Zupan I, Anžej Doma S, et al. Nacionalna priporočila za obravnavo bolnikov s hemofilijo. *Zdrav Vestn.* 2017; 86:422–88.
12. Venkat Narayan KM, Ali MK, Koplan JP. Global Noncommunicable Diseases — Where Worlds Meet. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1196-8.
13. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. *Haemophilia.* *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 24;7(1):45.
14. Anžej Doma S, Preložnik Zupan I, Andoljšek D, Benedik Dolničar M. Staranje bolnikov s hudo obliko hemofilije: zapleti in pridružene bolezni. *Zdrav Vestn.* 2012; 81:153-60.
15. Reiss UM, Mahlangu J, Ohmori T, Ozelo MC, Srivastava A, Zhang L. Haemophilia gene therapy - Update on new country initiatives. *Haemophilia.* 2022;28 Suppl 4:61.
16. Sidonio RF Jr, Pipe SW, Callaghan MU, et al. Discussing investigational AAV gene therapy with hemophilia patients: A guide. *Blood Rev.* 2021;47:100759.
17. Nogami K, Shima M. Current and future therapies for haemophilia - Beyond factor replacement therapies. *Br J Haematol.* 2023 Jan;200(1):23-34.
18. Hoots WK. Gene therapy and other investigational approaches for hemophilia. www.uptodate.com. Pristop: 13.3.2023.
19. <https://www.labiotech.eu/trends-news/european-commission-first-gene-therapy-hemophilia-b/>; Pristop 9.4.2023.
20. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood.* 2012;119(13):3031.
21. Brand B, Gruppo R, Wynn TT, et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia.* 2016 Jul;22(4):e251-8.
22. Franchini M, Mannucci PM. The More Recent History of Hemophilia Treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2022 Nov;48(8):904-10.
23. Preložnik Zupan I, Anžej Doma S, Faganel Kotnik B, Renner K, Fink M, Podgornik H, et al. Hemostaza skozi klinične primere. 1. izd. Ljubljana: Združenje hematologov Slovenije, 2022.

INDIVIDUALNA IZBIRA ANTIDEPRESIVOV PRI BOLNIKIH S POSTCOVIDNIM SINDROMOM – PRIKAZ DVEH KLINIČNIH PRIMEROV

INDIVIDUAL CHOICE OF ANTIDEPRESSANTS IN PATIENTS WITH POST- COVID SYNDROME - TWO CLINICAL CASES

AVTORICA / AUTHOR:

Cvetka Bačar Bole, mag. farm., spec. klin. farm.

*Psihiatrična bolnišnica Idrija,
Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: cvetka.bacar@pb-idrija.si

POVZETEK

Postcovidni sindrom je stresni dejavnik, ki vpliva na človekovo psihično in fizično funkcioniranje, zato je pomembno, da pravočasno prepoznamo njegove posledice in ustrezno ukrepamo. V prispevku sta predstavljena klinična primera in vloga kliničnega farmacevta v multidisciplinarni obravnavi bolnikov s postcovidnim sindromom. Klinični farmacevt zmanjšuje tveganja za zaplete zaradi uporabe zdravil, ker pri svojem delu usklajuje individualne lastnosti bolnika in njegovo farmakoterapijo ter svetuje ustrezne nefarmakološke ukrepe.

KLJUČNE BESEDE:

klinični farmacevt, multidisciplinarna obravnavna, postcovidni sindrom, svetovanje

ABSTRACT

Post-covid syndrome is a stressful factor that affects a person's psychological and physical functioning, so it is important to recognize its consequences in time and take appropriate action. The article presents two clinical cases and the role of the clinical pharmacist in the multidisciplinary treatment of patients with post-covid syndrome. A clinical pharmacist reduces the risks of complications due to the use of drugs, because in his/her work he/she coordinates the individual characteristics of the patient and his pharmacotherapy and advises appropriate non-pharmacological measures.

KEY WORDS:

clinical pharmacist, counselling, multidisciplinary treatment, post-covid syndrome

1 UVOD

Postcovidni sindrom ali dolgi covid je skupek simptomov ali znakov, za katere je značilno, da se pojavijo med ali po okužbi s covid-19 in so prisotni še več tednov in mesecev po akutni fazi bolezni (1). Prebolevniki med več kot 200 opisanimi simptomi najpogosteje navajajo utrujenost, zmanjšano fizično zmogljivost, bolečine, vrtoglavico, težave z dihanjem, zlasti ob naporu, srčno-žilne zaplete, spremembe v zaznavanju okusa in vonja ter spremembe psihičnega



stanja, kot so: kognitivni upad, motnje spanja, depresivno-anksiozne motnje in posttravmatske stresne motnje (2–7). Pogosto pa so prisotna tudi komorbidna stanja (8, 9).

V Psihiatrični bolnišnici Idrija bolnike s postcovidnim sindromom obravnavamo v ambulantnem in bolnišničnem zdravljenju. V multidisciplinarno obravnavo, ki omogoča celovit diagnostični pristop in optimalno zdravljenje ter zmanjšuje tveganje za zaplete, so vključeni psihiater, psiholog, diplomirana medicinska sestra, delovni terapevt in klinični farmacevt. V bolnišnici je organizirano šesttedensko kontinuirano dnevno zdravljenje bolnikov s postcovidnim sindromom. V letu 2022 se je tako zdravilo 35 bolnikov s postcovidno simptomatiko (10).

Predstavljena sta klinična primera in vloga kliničnega farmacevta v multidisciplinarni obravnavi bolnikov s postcovidnim sindromom. V obeh primerih je bila izbira antidepressiva razlog za farmacevtsko obravnavo.

2 PRIKAZ PRIMERA: KLINIČNI PRIMER 1

61-letni bolnik (BS, februar 2022) je bil napoten na specialistično psihiatrično ambulantno obravnavo zaradi izrazite postcovidne psihične simptomatike (covid-19, virus dokazan), v kateri so prevladovali simptomi depresije z nespečnostjo, anksioznost in kognitivni upad. Zaradi pridruženih bolezni (hipotiroza, esencialna arterijska hipertenzija, neopredeljeni kronični bronhitis, paroksizmalna preddvorna fibrilacija) je redno prejemal sedem zdravil (osem učinkovin) ter zdravilo *po potrebi* (dve učinkovini). Polifarmakoterapija, vključno s pomanjkljivimi podatki o jemanju zdravil, je bila razlog, da je psihiatrinja izbiro antidepressiva prepustila klinični farmacevtki.

2.1 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN RAZPRAVA

Z bolnikom smo v telefonskem razgovoru uskladili podatke o jemanju zdravil (preglednica 1). Izkazalo se je, da dveh od predpisanih zdravil ne jemlje (holekalciferol, fenoterol/ipratropij) ter da je bilo pri enem od zdravil spremenjeno odmerjanje (za polovico manjši odmerek beklometazona/formoterola). Problemov zaradi uporabe zdravil bolnik ni imel. Podatki o laboratorijskih preiskavah (ledvična in jetrna funkcija, hemogram z diferencialno krvno sliko, elektroliti, ščitnični hormoni) so bili brez posebnosti.

ALI STE VEDELI?

- Prebolevniki okužbe s covid-19 med več kot 200 opisanimi simptomi najpogosteje navajajo utrujenost, zmanjšano fizično zmogljivost, bolečine, vrtoglavico, težave z dihanjem, zlasti ob naporu, srčno-žilne zaplete, spremembe v zaznavanju okusa in vonja ter spremembe psihičnega stanja, kot so: kognitivni upad, motnje spanja, depresivno-anksiozne motnje in posttravmatske stresne motnje.
- V Psihiatrični bolnišnici Idrija je organizirano šesttedensko kontinuirano dnevno zdravljenje bolnikov s postcovidnim sindromom.
- Pomemben del izvida kliničnega farmacevta v Psihiatrični bolnišnici Idrija so opozorila o potencialnih tveganjih zaradi na novo uvedenega zdravila.
- Multidisciplinarna obravnavo bolnika s postcovidnim sindromom, v katero je vključen tudi klinični farmacevt, zmanjšuje tveganja za zaplete zaradi uporabe zdravil.

Glede na oceno tveganja, v kateri so zajete interakcije med zdravili in individualne lastnosti bolnika, smo svetovali dve farmakoterapevtski možnosti z navodili za uvajanje posameznega antidepressiva:

- a) sertralin;** začeti s 25 mg zjutraj (14 dni), nato povečati odmerke na 50 mg zjutraj ali
- b) vortiooksetin;** začeti s 5 mg zjutraj, nato (če bo potrebno) povečati odmerek na 10 mg zjutraj.

Pomemben del izvida kliničnega farmacevta so opozorila o potencialnih tveganjih zaradi na novo uvedenega zdravila. Sertralin in vortiooksetin pri sočasni uporabi z apiksabanom povečata tveganje za krvavitve (bolnik ima zaščito za želodec), sočasno z levotiroksinom pa se lahko zmanjša učinkovitost levotiroksina. Pri izbiri kateregakoli od omenjenih antidepressivov je potrebna kontrola hemograma in ščitničnih hormonov, pri sertralinu pa v obdobju njegovega uvajanja tudi kontrola krvnega tlaka (morda bo potrebno prilagoditi/zmanjšati odmerke antihipertenzivov). Pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi ima sertralin prednost pred drugimi antidepressivi.

Psihiatrinji smo svetovali vzporedni nefarmakološki pristop, napotitev bolnika v najbližji Center za krepitev zdravja v Psihološko svetovalnico, program *Celostna podpora prebolevnikom covid-19*. Navedli smo potrebne kontaktne podatke.

Preglednica 1: Podatki o jemanju zdravil.
Table 1: The patient's medication information.

ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI		
	ZDRAVILO	ODMERJANJE (zjutraj – opoldne – zvečer)
1	apiksaban 5 mg tabl	1 - 0 - 1 (na 12 ur)
2	pantoprazol 40 mg tabl	1 - 0 - 0
3	holekalciferol 4000 i.e./mL, peroralna razt	70 gtt/teden (ponedeljek)/ ne jemlje več
4	levotiroksin 50 µg tabl	1 - 0 - 0 (na tešče)
5	nebivolol 5 mg tabl	½ - 0 - ½
6	perindopril/amlodipin 4/10 mg tabl	0 - 0 - 1
7	beklometazon/formoterol 100/6 µg inh razt	2 - 0 - 2 (vpih)/ ex (02.02.2021, kardiolog) 1 - 0 - 1 (prejema od 20.10.2021)
ZDRAVILA PO POTREBI		
1	fenoterol/ipratropij 0,05/0,02 mg na odmerek inh razt	3x2 vpiha/ ex (02.02.2022, kardiolog), trenutno ne prejema

2.2 EPILOG

Psihiatrinja je bolniku uvedla sertralin, ki ga po več kot enem letu še vedno jemlje v odmerku 50 mg/dan. Napotila ga je tudi v Psihološko svetovalnico, kjer se je udeležil delavnic programa za *Celostno podporo prebolevnikom covid-19*. Bolnik BS je psihično stabilen, redno dela vaje za izboljšanje kognitivnih sposobnosti.

3 PRIKAZ PRIMERA: KLINIČNI PRIMER 2

57-letno bolnico (LT, februar 2022) je osebna zdravnica napotila v specialistično psihiatrično ambulanto z vodilno diagnozo depresivna epizoda, brez opredelitve, in spremljajočimi diagnozami supraventrikularna tahikardija, esencialna arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, debelost in stanje po covid-19 pljučnici. Bolnica je novembra 2020 prebolevala hudo okužbo z virusom covid-19, bila je hospitalizirana. Zaradi strahu, da se ne bo več prebudila, je zavrnila umetno komo. Doživela je psihični zlom, ki pa ni bil zgolj posledica covid-19, saj je bolnica 2019 v nesreči izgubila sina. Jemanje takrat predpisanega antidepresiva je opustila.

Psihiatrinja, ki je pri bolnici diagnosticirala ponavljajočo se depresivno motnjo in posttravmatsko stresno motnjo, je

prosila klinično farmacevtko za pregled farmakoterapije in izbiro antidepresiva iz več razlogov. Bolnica je poleg depresivne simptomatike z nespečnostjo in preobremenjenosti na delovnem mestu navajala otekanje nog, bila je tudi kardiovaskularno ogrožena.

3.1 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN RAZPRAVA

Podrobno klinično sliko nam je predstavila psihiatrinja, osebnega stika z bolnico nismo imeli. Iz odpustnega pisma Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Interne klinike, Oddelka za kardiologijo, kjer je bila pred manj kot dvema mesecema obravnavana zaradi paroksizmalne supraventrikularne tahikardije, je razvidno, da ni bilo odstopanj v laboratorijskih izvidih.

Glede na individualne lastnosti, sočasno predpisana zdravila ter potrjeno varnost, učinkovitost in pleotropni učinek antidepresivov iz skupine zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) pri bolnikih s kardiovaskularnimi obolenji smo svetovali uvedbo vortiooksetina v odmerku 5 mg zjutraj, ki ga je možno povečati do 20 mg/dan. Uporaba sertralina bi lahko predstavljala tveganje zaradi sočasne uporabe sotalola. Pri povečanem učinku sotalola se namreč poveča tveganje za podaljšanje QTc-intervalov ter posledično za ventrikularne tahiaritmije.

Pri sočasni uporabi vortioksetina z acetilsalicilno kislino se poveča tveganje za krvavitve, zato smo svetovali uporabo zaviralca protonske črpalke pantoprazola. Zaradi sočasne uporabe vortioksetina s sotalolom in lerkanidipinom pa smo svetovali spremljanje krvnega tlaka in pulza.

Da se čim bolj izniči možnost za otekanje nog, smo svetovali jemanje tablet lerkanidipina zvečer. Glede na obroke hrane pa smo svetovali, naj gastrorezistentne tablete acetilsalicilne kisline in pantoprazola jemlje pol ure pred obrokom, tablete sotalola pa brez hrane, ker hrana zmanjša absorpcijo te učinkovine. V preglednici 2 so zbrani podatki o zdravilih in predlagane spremembe, ki so poudarjene.

3.2 EPILOG

Bolnici smo posredovali izvid kliničnega farmacevta, strinjala se je z uvedbo vortioksetina. Na kontrolnem pregledu (april 2022) je povedala, da zdravila dobro prenaša (upoštevala je navodila za uporabo zdravil, prejela je 5 mg vortioksetina dnevno), da je cikel budnosti in spanja urejen, shujšala je 15 kg. Izpostavila je utrujenost in preobremenjenost na delovnem mestu, vendar pa je ostala nekritična do pretirane obremenjenosti. Psihijatrinja je ocenila, da je na pragu izgorelosti.

Preglednica 2: Podatki o jemanju zdravil

Table 2: The patient's medication information

ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI		
	ZDRAVILO	ODMERJANJE (zjutraj – opoldne – zvečer)
1	acetilsalicilna kislina 100 mg GR tabl	0 - 1 - 0, vsaj ½ ure pred obrokom
2	sotalol 80 mg tabl	1 - 0 - 1 (na 12 ur), brez hrane
3	lerkanidipin 10 mg tabl	1 - 0 - 0 → 0 - 0 - 1
4	atorvastatin 10 mg tabl	0 - 0 - 1
5	vortioksetin 5 mg tabl	1 - 0 - 0 (D_{max} = 20 mg/dan)
6	pantoprazol 20 mg tabl	1 - 0 - 0, vsaj ½ ure pred obrokom
ZDRAVILA PO POTREBI		
1	<i>fenoterol/ipratropij 0,05/0,02 mg na odmerk inh razt</i>	2 vpiha

D_{max} = največji dovoljen dnevni odmerek

4 SKLEP

Stresni dogodki vplivajo na človekovo psihično in fizično funkcioniranje. Pomembno je, da pri posamezniku, ki je bil prekomerno izpostavljen stresu, pravočasno prepoznamo posledice in ustrezno ukrepamo. Multidisciplinarna obravnava bolnika, v katero je vključen tudi klinični farmacevt, zmanjšuje tveganja za zaplete zaradi uporabe zdravil. Klinični farmacevt pri svojem delu povezuje in usklajuje individualne lastnosti bolnika in njegovo farmakoterapijo ter svetuje ustrezne nefarmakološke ukrepe.

5 LITERATURA

1. *World PT Day [cited 2023 Jan 31]. <http://world.physio/wptday/>. Dostop: 31-01-2023.*
2. *Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. BMJ. 2021; 374: Članek št. 1648.*

3. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res.* 2021;52(6):575-581.
4. Daly M, Robinson E. Psychological distress and adaptation to the COVID-19 crisis in the United States. *J Psychiatr Res.* 2021;136:603-609.
5. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9): Članek št. e2019686.
6. Holingue C, Kalb LG, Riehm KE, Bennett D, Kapteyn A, Veldhuis CB, Johnson RM, Fallin MD, Kreuter F, Stuart EA, Thrul J. Mental distress in the United States at the beginning of the COVID-19 pandemic. *Am J Public Health.* 2020;110(11):1628-1634.
7. Lakhan R, Agrawal A, Sharma M. Prevalence of depression, anxiety, and stress during COVID-19 pandemic. *J Neurosci Rural Pract.* 2020;11(4):519-525.
8. Rudenstine S, Schulder T, Bhatt KJ, McNeal K, Ettman CK, Galea S. Long-COVID and comorbid depression and anxiety two years into the COVID-19 pandemic. *Psychiatry Research.* 2022;317: Članek št. 114924.
9. Taquet M, Luciano S, Geddes JR & Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(2):130-140.
10. Hvalec Š. Poročilo o poslovanju psihološke službe Psihiatrične bolnišnice Idrija za leto 2022.



SPOLNA MOTNJA OB TERAPIJI Z ANTIDEPRESIVI – KLINIČNI PRIMER

ANTIDEPRESSANT- INDUCED SEXUAL DYSFUNCTION – CLINICAL CASE

AVTORICA / AUTHOR:

Maja Tršinar, mag. farm., spec. klin. farm.

*Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana,
Chengdujska 45, 1260 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: trsinar.maja@gmail.com

1 UVOD

Neželeni učinki na spolno funkcijo se lahko pojavijo ob uporabi vseh farmakoloških skupin antidepresivov, tako selektivnih zaviralcev privzema serotonina (SSRI) kot selektivnih zaviralcev privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresivov (TCA) itd. Največ raziskav navaja spolno motnjo ob uporabi SSRI (1, 2). Po drugi strani ima nezdravljena depresija lahko večji vpliv na celotno spolno delovanje kot sami antidepresivi. Z izboljšanjem

POVZETEK

Ob zdravljenju z antidepresivi, še posebej s selektivnimi zaviralci privzema serotonina (SSRI), se pogosto pojavijo spolne motnje, ki pomembno vplivajo na kakovost življenja ter lahko prispevajo k slabšemu sodelovanju pri zdravljenju z zdravili. Za uspešnost zdravljenja depresije je tako potrebno oceniti tudi spolno funkcioniranje pacienta, saj lahko z določenimi pristopi in optimizacijo terapije izboljšamo neželene učinke SSRI. V prispevku bo na kliničnem primeru predstavljeno reševanje težav v zvezi s spolno motnjo, najverjetneje povzročeno z uporabo SSRI.

KLJUČNE BESEDE:

antidepresivi, klinični primer, selektivni zaviralci privzema serotonina, spolna motnja

ABSTRACT

During treatment with antidepressants, especially with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), sexual disorders can often occur, significantly affecting the quality of life and contributing to poorer adherence. For the success of the treatment of depression, it is also necessary to assess the sexual functioning of the patient, as certain approaches and optimization of therapy can improve the side effects of SSRIs. The paper will present a clinical case on how to improve sexual dysfunction most likely caused by using SSRIs.

KEY WORDS:

antidepressants, clinical case, selective serotonin reuptake inhibitors, sexual disorder

simptomov depresije tako lahko izboljšamo tudi spolno zadovoljstvo (3, 4).

Spolna motnja je eden od najpogostejših neželenih učinkov SSRI in se pojavi pri približno 50 % pacientov (5, 6). SSRI naj bi vplivali na različne vidike spolnega delovanja, in sicer na poželenje, vzburjenje in orgazem (1, 2). S SSRI povzročena spolna motnja se pojavlja pri ženskah in pri moških in lahko vodi v opustitev zdravljenja z zdravili (7). Večja pojavnost spolnih motenj je opažena pri ženskah. Najverjetneje je to posledica večje uporabe SSRI pri ženskah, saj SSRI jemlje dvakrat več žensk kot moških. (6). Pojavnost neželenih učinkov na spolno funkcijo med posameznimi SSRI je lahko različna, a je raziskav, v katerih so nepo-

sredno primerjali posamezne SSRI med seboj malo (7). Čeprav mehanizem vpliva SSRI na nastanek spolne motnje ni popolnoma znan, naj bi bili simptomi odvisni od odmerka antidepresiva in genetskih polimorfizmov (3, 6, 7).

2 PRIKAZ PRIMERA

Mlajši moški z depresijo s psihotičnimi simptomi ter sladkorno boleznijo tipa 2 ima že nekaj časa težave s spolno funkcijo, natančneje z doseganjem erekcije. Z lečečim psihiatrom sta že poizkusila s spremembo terapije, in sicer najprej z dodatkom bupropiona in nato še trazodona v terapijo, vendar težave še vztrajajo. Psihiater se glede dodatnih možnosti optimizacije terapije posvetuje še s kliničnim farmacevtom. Pacient ima v terapiji naslednja zdravila: gliklazid 120 mg zjutraj, pantoprazol 20 mg zjutraj, bupropion 150 mg zjutraj, escitalopram 20 mg opoldne, trazodon 300 mg zvečer in amisulprid 400 mg zvečer.

3 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN RAZPRAVA

Priporočen prvi korak pri sumu na spolno motnjo, povzročeno s SSRI, je čakanje nekaj tednov (običajno od 2 do 8 tednov), da simptomi spontano izzvenijo (3, 8), čeprav glede na podatke to običajno ni najbolj učinkovito (9). Prospektivna opazovalna raziskava na 156 pacientih, ki so prejeli enega izmed SSRI (fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin), je pokazala, da je prišlo v 4 do 6 mesecih do zmernega oz. popolnega izboljšanja le pri 19 % pacientov (9). Izboljšanje se lahko pričakuje predvsem pri pacientih z blago spolno motnjo (10). V primeru, da simptomi vztrajajo, se po 2 do 8 tednih lahko poizkusi z zmanjšanjem odmerka SSRI znotraj terapevtskega območja (torej ne pod najmanjši terapevtski odmerek). Zmanjšanje odmerka naj bi bilo učinkovito v več primerih kot čakanje na spontano izboljšanje simptomov. Glede na podatke prospektivne opazovalne raziskave je zmanjšanje odmerka antidepresiva za 50 % vodilo do zmernega izboljšanja pri vsaj 77 % pacientov (9). Zmanjšanje odmerka je izvedljivo le v primerih, če je depresija v remisiji, ali če pacient prejema antidepresive v dovolj visokih odmerkih (3). Priporoča se počasno

ALI STE VEDELI?

- Da je pojav spolnih motenj lahko tudi posledica depresije in ne samo neželeni učinek uporabe antidepresivov, predvsem SSRI?
- Da so ukrepi za izboljšanje spolnih motenj pri uporabi SSRI odvisni od stopnje spolne motnje in stopnje depresije?
- Da dodatek bupropiona k terapiji s SSRI lahko izboljša spolne motnje pri ženskah, ne pa pri moških?
- Da je dobro pri pacientu z depresijo preveriti tudi druge dejavnike, ki lahko vplivajo na spolno funkcijo (pridružene bolezni, na primer sladkorna bolezen, srčno-žilna bolezen, hormonsko neravnovesje, ostala sočasna zdravila, na primer antipsihotiki)?

postopno zmanjševanje odmerkov v obdobju več tednov in ob tem pozorno spremljanje pacienta glede morebitnega poslabšanja depresije (7). Pri pacientu bi npr. lahko svetovali zmanjšanje odmerka escitaloprama po 5 mg na 2 do 4 tedne do najmanjšega terapevtskega odmerka 10 mg/dan (7). Dodatna možnost, ki se je glede na opazovalno raziskavo izkazala za učinkovito pri izboljšanju spolne motnje, je prekinitev jemanja SSRI za nekaj dni. Pacienti so za 3 dni prekinili jemanje SSRI. Zadnji odmerek zdravila so vzeli v četrtek zjutraj, v nedeljo opoldne pa so zdravilo ponovno začeli jemati z enakim odmerkom kot pred prekinitvijo. To so ponovili vsak teden v obdobju 4 tednov. Pri polovici pacientov, ki so za nekaj dni prekinili jemanje paroksetina ali sertralina, so se izboljšali libido, doseganje orgazmov in spolno zadovoljstvo, ne pa pri pacientih, ki so prekinili jemanje fluoksetina (zaradi relativno dolge razpolovne dobe slednjega) (11). Ob tem ni prišlo do bistvenega poslabšanja depresivnih simptomov ali pojava odtegnitvenih simptomov (3, 11).

Če do izboljšanja spolnega delovanja ne pride spontano oz. po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi jemanja antidepresiva za kratek čas, so naslednji koraki odvisni od stopnje depresije in stopnje spolne motnje. Pri pacientih, ki niso ali pa so le delno odgovorili na zdravljenje s SSRI (zmanjšanje depresivnih simptomov za manj kot 50 %), se priporoča zamenjava antidepresiva. Zamenjava antidepresiva se prav tako priporoča pri pacientih s hudo spolno motnjo, čeprav so zmerno odgovorili na zdravljenje s SSRI (zmanjšanje depresivnih simptomov za enako ali več kot 50 %). Pri pacientih, ki so zmerno odgovorili na zdravljenje s SSRI in imajo blage do zmerne težave s spolno funkcijo, se priporoča uvedba dodatnega zdravila k terapiji s SSRI (7). Za



svetovanje glede terapije pri našem pacientu bi bilo dobro poznati stopnjo depresije in stopnjo spolne motnje. Za oceno stopnje spolne motnje je na voljo več različnih vprašalnikov, npr. Arizonska lestvica spolnih izkušenj in vprašalnik o spremembah spolnega delovanja (*The Arizona Sexual Experience Scale and Changes in Sexual Functioning Questionnaire*) in mednarodni indeks erektilne funkcije (*International Index of Erectile Function*, IIEF-5), ki pa se večinoma uporabljajo v raziskovalne namene in ne toliko v klinični praksi (7). Če ne uporabimo vprašalnikov, je za oceno spolne motnje bolj zanesljiv pogovor s pacientom z uporabo neposrednih vprašanj kot samo pacientovo poročilo o težavah (12).

Pri našem pacientu se je psihiater najprej odločil za uvedbo bupropiona in nato še s trazodona k terapiji s SSRI, vendar težave vztrajajo. Najprej preverimo smiselnost dodajanja bupropiona in/ali trazodona. Trazodon, kot antagonist 5HT_{2A} receptorjev, naj bi kot dodatek k terapiji izboljšal s SSRI povzročeno spolno motnjo (4). Bupropion naj bi izmed antidepressivov statistično najmanj povzročal spolne motnje, vendar se je kot dodatek k SSRI izkazal predvsem pri zmanjšanju spolne motnje pri ženskah, in sicer pri težavah z nizkim libidom (4, 7). Glede na to, dodatek bupropiona k SSRI verjetno ne bo učinkovito pri moškem za zmanjšanje erektilne motnje. Prav tako nadaljevanje s trazodonom ni smiselno, če ni prišlo do izboljšanja simptomov spolne motnje, razen če je potreben za zdravljenje same depresije. Če se odločimo za nadaljevanje terapije s SSRI, je glede na priporočila oz. podatke iz več raziskav, pri moškem z motnjo v erekciji, povzročeno s SSRI, smiselno dodati inhibitor 5-fosfodiesteraze, npr. sildenafil, tadalafil (2, 13, 14, 15).

V primeru hujše spolne motnje oz. ob delnem odgovoru na zdravljenje depresije s SSRI bi bilo priporočljivo zamenjati escitalopram za drug antidepressiv. Pri tem so možnosti zamenjava za drug SSRI ali za antidepressiv iz drugega terapevtskega razreda. Glede na podatke so antidepressivi z nižjo incidenco spolnih motenj: bupropion, mirtazapin, agomelatin, moklobemid in vortiooksetin (7). Za našega pacienta sta zaradi pridružene sladkorne bolezni manj primerna bupropion in mirtazapin. Bupropion povečuje tveganje za epileptične napade, hipoglikemija pa je eden od dejavnikov tveganja za njihov nastanek (16). Medtem ko je uporaba mirtazapina povezana s povečanjem apetita in posledično telesne mase, kar tudi ni zaželeno pri zdravljenju sladkorne bolezni (17).

Učinkovita za zmanjšanje spolne motnje bi lahko bila zamenjava escitaloprama za drug SSRI. Vendar je na voljo le malo raziskav, ki bi direktno primerjale posamezne SSRI med seboj (7). Nekateri podatki kažejo, da naj bi bilo več

spolnih motenj pri uporabi escitaloprama in paroksetina kot pri uporabi fluoksetina (18). Na podlagi meta-analize randomiziranih raziskav je bila incidenca spolnih motenj večja pri escitalopramu kot pri fluoksetinu, mirtazapinu, nefazodonu ter večja pri paroksetinu kot pri fluoksetinu, mirtazapinu, nefazodonu in venlafaksinu. Avtorji so sicer zaključili, da natančnega relativnega tveganja za posamezne antidepressive niso mogli oceniti zaradi indirektna primerjave med njimi in širokega intervala zaupanja (19).

Pri pacientu se je glede na potek zdravljenja in znano pojavnost spolnih motenj pri uporabi SSRI najprej sklepalo, da je spolna motnja neželen učinek uporabe escitaloprama, čeprav bi bila pred tem potrebna temeljita ocena najverjetnejšega vzroka (20). Sladkorna bolezen je namreč dejavnik tveganja za nastanek erektilne motnje. Pogostost erektilne motnje pri pacientih s sladkorno boleznijo se povečuje s starostjo, prav tako so dodatni dejavniki tveganja slaba glikemična kontrola, prisotnost mikrovaskularne in srčno-žilne bolezni, periferne ali avtonomne nevropatije, retinopatije in hipogonadizma (21). Tretjina pacientov s sladkorno boleznijo tipa 2 naj bi imela koncentracije testosterona pod spodnjo mejo referenčne vrednosti, kar nakazuje, da poleg diabetične vaskulopatije/nevropatije k nastanku erektilne motnje pri pacientih s sladkorno boleznijo prispeva tudi hormonsko neravnovesje (22).

Dodatno je lahko spolna motnja neželen učinek antipsihotika amisulprida, ki ga pacient prejema. Antipsihotiki zmanjšajo dopaminergični prenos, kar lahko vpliva na libido, lahko pa tudi zvišajo serumske vrednosti prolaktina. Povišana koncentracija prolaktina naj bi bila odgovorna za približno 40 % spolnih motenj povzročenih z antipsihotiki. Ostali mehanizmi nastanka so antiholinergični učinki, blokada adrenergičnih receptorjev alfa 1, sedacija in povišanje telesne mase. Amisulprid je eden izmed antipsihotikov, ki lahko pogosto zvišuje vrednosti prolaktina. Če so pri pacientu vrednosti prolaktina povišane, je smiselno znižanje odmerka amisulprida ali zamenjava amisulprida za antipsihotik z nižjim tveganjem za razvoj hiperprolaktinemije, kot na primer aripiprazol ali kvetiapin (20).

Če povzamemo, je pri našem pacientu klinični farmacevt svetoval naslednje ukrepe:

- Izključitev ostalih možnih vzrokov: urejenost sladkorne bolezni (npr. z meritvijo glikiranega hemoglobina HbA_{1c}), prisotnost mikrovaskularne ali srčno-žilne bolezni, hormonsko neravnovesje (preveriti serumske vrednosti testosterona in prolaktina).
- V primeru povišanih vrednosti prolaktina: zamenjavo amisulprida za antipsihotik z nižjim tveganjem za hiperprolaktinemijo (aripiprazol ali kvetiapin).

- Ukinitev bupropiona in trazodona, saj nista imela učinka na izboljšanje spolne motnje. Bupropion je manj primeren za pacienta s sladkorno boleznijo, prav tako kot dodano zdravilo k terapiji s SSRI ne izkazuje učinka na izboljšanje spolne motnje pri moških.
- V primeru, da gre za neželen učinek SSRI: najprej znižanje odmerka escitaloprama na 10 mg/dan, če je to možno z vidika zdravljenja depresije. Če ta ukrep pri pacientu ni izvedljiv oz. nima učinka, pa ali dodatek sildenafilu k obstoječi terapiji s SSRI ali zamenjavo escitaloprama za npr. vortiooksetin. Slednja ukrepa sta odvisna od stopnje oz. odgovora pacienta na zdravljenje z escitalopramom in ocene stopnje spolne motnje.

4 SKLEP

Spolne motnje so pogost neželen učinek zdravljenja z antidepressivi, še posebej s SSRI. Za pravilno ukrepanje in optimizacijo terapije je najprej potrebna temeljita ocena najverjetnejšega vzroka, npr. vpliv sočasnih pridruženih bolezni (sladkorna bolezen, srčno-žilna bolezen, hormonsko neravnovesje itd.) (20, 21). Kadar gre za neželen učinek antidepressiva, so koraki ukrepanja povezani s stopnjo depresije in stopnjo spolne motnje (7). Dobro je vedeti, da imamo pred zamenjavo antidepressiva ali dodajanjem novih zdravil v terapijo za izboljšanje neželenega učinka tudi druge možnosti, kot npr. čakanje na spontano izboljšanje, znižanje odmerka antidepressiva itd. (7, 12). Za uspešno zdravljenje depresije je pomembno, da pacienta vprašamo tudi o spolnem zadovoljstvu, saj le-to vpliva na kakovost življenja in lahko pripomore k slabšemu sodelovanju pri zdravljenju z zdravili (12).

5 LITERATURA

1. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29 (3): 259-66
2. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003382.pub3/epdf/full>
3. Baldwin DS, Foong T. Antidepressant drugs and sexual dysfunction. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2013 Jun [cited 2023 Feb 13]; 202: 396-7. Available from: <http://bjp.rcpsych.org/content/202/6/396#BIBL> DOI: 10.1192/bjp.bp.112.110650
4. Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2018*. London: Lyoyd-Reinhold Publications Limited; 2018. 542 p.
5. Williams VS, Edin HM, Hogue SL, Fehnel SE, Baldwin DS. Prevalence and impact of antidepressant-associated sexual dysfunction in three European countries: replication in a cross-sectional patient survey. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Feb 13];24(4):489-96. Epub 2009 Mar 27. Available from: <http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav> DOI:10.1177/0269881109102779
6. Perlis RH, Laje G, Smoller JW, Fava M, Rush AJ, McMahon FJ. Genetic and clinical predictors of sexual dysfunction in citalopram-treated depressed patients. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2009 [cited 2023 Feb 13];34(7):1819. Available from: <http://10.1038/npp.2009.4>. Epub 2009 Mar 18.
7. UpToDate. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Management. [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 13]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/sexual-dysfunction-caused-by-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-ssris-management?source=history_widget#
8. Balon R, Segraves RT. Survey of treatment practices for sexual dysfunction(s) associated with anti-depressants. *J Sex Marital Ther.* [Internet] 2008 [cited 2023 Feb 20];34(4):353. Available from: : <http://dx.doi.org/10.1080/00926230802096390>
9. Montejo-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousño M, Calcedo A et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther.* [Internet] 1997 [cited 2023 Feb 20];23(3):176-94. Available from: https://www.researchgate.net/publication/13928039_SSRI-induced_sexual_dysfunction_Fluoxetine_paroxetine_sertraline_and_fluvoxamine_in_a_prospective_multicenter_and_descriptive_clinical_study_of_344_patients DOI:10.1080/00926239708403923
10. Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry.* [Internet] 2001[cited 2023 Feb 20];62 Suppl 3:35. Available from: <https://www.psychiatrist.com/read-pdf/20057/>
11. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry.* [Internet] 1995 [cited 2023 Feb 22];152(10):1514. Available from: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.10.1514>
12. Taylor D, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 13th Ed. Hoboken, NJ :Wiley-Blackwell; 2018. 343p.
13. Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ, Fava M, Lauriello J, Paine S. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(1):56
14. Segraves RT, Lee J, Stevenson R, Walker DJ, Wang WC, Dickson RA. Tadalafil for treatment of erectile dysfunction in men on antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Feb;27(1):62-6.
15. Eviyyaoğlu Y, Yelsel K, Kobaner M, Alma E, Saygılı M. Efficacy and tolerability of tadalafil for treatment of erectile dysfunction in

- men taking serotonin reuptake inhibitors. *Urology*. [Internet] 2011 May [cited 2023 Feb 22];77(5):1137-41. Epub 2011 Feb 12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.12.036>
16. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Wellbutrin XR 150 mg[®]. Centralna baza zdravil 2. [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 22]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/43633811C6E1E9D2C12579C2003F66E1/\\$File/s-026827.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/43633811C6E1E9D2C12579C2003F66E1/$File/s-026827.pdf)
 17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mirzaten 30 mg[®]. Centralna baza zdravil 2. [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 22]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92FA474312DC567EC12579C2003F5879/\\$File/s-026719.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92FA474312DC567EC12579C2003F5879/$File/s-026719.pdf)
 18. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. [Internet] 2011 Dec [cited 2023 Feb 23];155(11):772-85. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00009>
 19. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Saf*. 2014 Jan;37(1):19-31.
 20. Taylor D, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 13th Ed. Hoboken, NJ :Wiley-Blackwell; 2018. 141p.
 21. UpToDate. Epidemiology and etiologies of male sexual dysfunction. [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 23]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiological-of-male-sexual-dysfunction?search=sexual%20dysfunction%20in%20men&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#
 22. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. [Internet] 2004 [cited 2023 Feb 23];89(11):5462. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3167667/>

SEROTONINSKI SINDROM PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIDEPRESIVI – KLINIČNA PRIMERA

ANTIDEPRESSANTS- INDUCED SEROTONIN SYNDROME – TWO CLINICAL CASES

AVTORICI / AUTHORS:

dr. Andreja Detiček, mag. farm.¹

Maja Tršinar, mag. farm., spec. klin. farm.²

¹ Javni zavod Lekarna Ljubljana,
Komenskega ulica 11, 1000 Ljubljana

² Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana,
Chengdujska 45, 1260 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: andrejadeticek@gmail.com

1 UVOD

Serotoninski sindrom se lahko kaže z vrsto simptomov, od blagega tremorja do življenjsko ogrožajoče hipertermije in šoka (1, 2). Pojavnost serotoninskega sindroma ni natančno znana, zlasti zato, ker blagih oblik v klinični praksi ni lahko prepoznati (3, 4).

POVZETEK

Serotoninski sindrom nastopi zaradi prekomerne stimulacije serotoninskih receptorjev v nekaj urah do dneh po uporabi učinkovin, ki delujejo v serotoninskem sistemu. Pojavlja se redko, zato je postavljen kot zadnja diagnoza, po tem, ko so izključene ostale. Običajno ga ne povzroči uporaba ene same učinkovine, ampak gre za kombinacijo dveh ali več učinkovin, ki skupaj povečajo količino serotonina v sinaptični špranji, ojačajo stimulacijo receptorjev za serotonin, povečajo sintezo serotonina ali preprečijo njegovo razgradnjo. Najbolj značilni klinični znaki serotoninskega sindroma so mišična hiperreaktivnost – tremor, nehoteni mišični gibi ali refleksni gibi, spremembe duševnega stanja – zmedenost, nemir, delirij, ter spremembe v avtonomnem živčevju – povišan srčni utrip, hitrejše dihanje, potenje. V najhujši obliki privede do življenjsko ogrožajoče hipertermije in šoka. V prispevku sta predstavljena dva klinična primera serotoninskega sindroma, prvi je povezan z uporabo sertralina in trazodona v kombinaciji z atipičnim antipsihotikom kvetiapiinom, drugi pa z uporabo escitaloprama v kombinaciji z antibiotikom linezolidom.

KLJUČNE BESEDE:

antidepresivi, klinični primer, selektivni zaviralci privzema serotonina, serotoninski sindrom

ABSTRACT

Serotonine syndrome occurs due to serotonine receptor overstimulation within a few hours or days after using a serotonergic drug. Since it is rare, it is a diagnosis of exclusion. Using one serotonergic drug does not usually lead to serotonine syndrome. It mostly occurs after using at least two or more drugs that increase the quantity of serotonine in the synaptic cleft, enhance serotonine receptor stimulation, increase its synthesis or inhibit its metabolism. The most typical clinical signs include muscle hyperreactivity – tremor, involuntary muscle movements or reflex movements, mental status changes – confusion, agitation, delirium, and autonomic nervous system changes – tachycardia, tachypnoea, diaphoresis. In worst cases it can lead to life threatening hyperthermia and shock. Two clinical cases of serotonine syndrome are presented



in the article, first after using a combination of sertraline, trazodone and atypical antipsychotic quetiapine, and the second after using escitalopram in combination with antibiotic linezolid.

KEY WORDS:

antidepressants, clinical case, selective serotonin reuptake inhibitor, serotonin syndrome

Resen in življenjsko ogrožajoč serotoninški sindrom je razmeroma redek pojav, ki ga z laboratorijskimi testi in drugimi diagnostičnimi metodami ni mogoče potrditi, zato je za potrditev diagnoze potrebno prej izključiti druga podobna stanja, kot so npr. okužba, nevroleptični maligni sindrom ter odtegnitveni sindrom pri uporabi alkohola ali antidepressivov (1, 5).

1.1 SIMPTOMI SEROTONINSKEGA SINDROMA IN POSTAVITEV DIAGNOZE

Za serotoninški sindrom so značilni naslednji trije sklopi simptomov: spremembe duševnega stanja (npr. zmedenost, agitacija, nemir, delirij), motnje avtonomnega živčnega sistema (npr. povišan srčni utrip, hitrejša dihanje, potenje, povišan krvni tlak) in živčno-mišična simptomatika zaradi povečanega mišičnega tonusa (npr. tremor, hiperrefleksija, klonus), ki jih povzročata prekomerno spodbujanje serotoninskih receptorjev, zlasti tipov 5-HT_{1A} in 5-HT_{2A} (1, 4–6). Najbolj tipični klinični znak je mišična hiperreaktivnost, ki se kaže kot tremor, klonus – nehoteni mišični gibi ali kot refleksni gibi (1).

V klinični praksi se za postavitve te diagnoze uporabljajo različni kriteriji, med katerimi imajo Hunterjevi kriteriji največjo občutljivost in specifičnost (7). Obvezno vključujejo uporabo učinkovine, ki deluje v serotoninškem sistemu, poleg tega pa prisotnost nekaterih značilnih telesnih znakov (slika 1) (1, 3, 7).

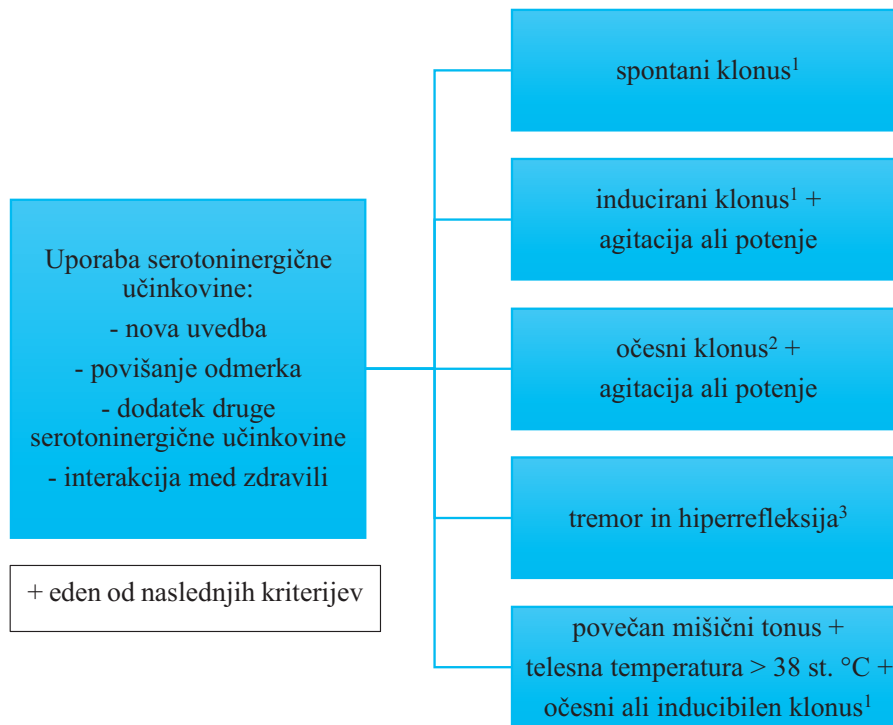
Ključni kriterij za postavitve diagnoze je uporaba zdravila oz. zdravil, ki učinkujejo v serotoninškem sistemu, kot so: selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), serotoninški modulatorji – trazodon, vortiooksetin, triciklični antidepressivi, bupropion, šentjanževka, močni antiemetiki – setroni, učinkovine proti migreni – triptani ter nekatere druge učinkovine, npr. tramadol, metilfenidat, dekstrometorfan (1, 6).

Običajno je za pojav serotoninškega sindroma potrebna kombinacija ene učinkovine, ki deluje v serotoninškem sistemu, z drugo učinkovino, ki sočasno vpliva na količino serotonina v sinaptični špranji in stimulacijo receptorjev za serotonin, poveča sintezo serotonina ali prepreči njegovo razgradnjo (preglednica 1) (1, 5, 10).

Serotoninški sindrom značilneje nastopi pri sočasni uporabi dveh ali več učinkovin, ki delujejo v serotoninškem sistemu, npr. dva SSRI, SSRI in SNRI, SSRI in zaviralec monoaminske oksidaze (MAO) (1, 6, 11). Zaradi pogostejše uporabe SSRI v klinični praksi v primerjavi z zaviralci MAO, so interakcije in kombinacije z zaviralci MAO manj pogoste kot interakcije in kombinacije SSRI ali SNRI med seboj (6). Serotoninški sindrom običajno nastopi v 24-ih urah po uvedbi učinkovine, ki povzroči povečanje delovanja serotonina, in ob ukrepanju najpogosteje tudi izzveni enako hitro (1). Redkeje se pojavi kasneje, npr. šele čez nekaj dni ali po enem tednu po povišanju odmerka ali po uvedbi nove učinkovine, ki vpliva na povečanje delovanja serotonina (1, 6).

ALI STE VEDELI?

- Serotoninški sindrom običajno nastopi v 24-ih urah po uvedbi učinkovine, ki povzroči povečanje delovanja serotonina, in ob ukrepanju tudi izzveni enako hitro.
- Življenjsko ogrožajoč serotoninški sindrom je redek pojav, ki se lahko kaže podobno kot okužba, nevroleptični maligni sindrom ali odtegnitveni sindrom pri uporabi alkohola ali antidepressivov.
- Serotoninški sindrom značilneje nastopi pri sočasni uporabi dveh ali več učinkovin, ki delujejo v serotoninškem sistemu, v monoterapiji pa največje tveganje zanj predstavljata citalopram in escitalopram, ki sta strukturno različna od ostalih antidepressivov iz skupine SSRI.
- Sočasna uporaba antidepressivov in atipičnih antipsihotikov povečuje možnost za pojav serotoninškega sindroma, kot npr. sočasna uporaba kvetiapina zaradi posredno povečane aktivnosti receptorjev 5-HT_{1A} preko zaviranja receptorjev 5-HT_{2A}.
- Poleg previdnega uvajanja učinkovin in sočasne uporabe učinkovin, ki delujejo v serotoninškem sistemu, je za preprečevanje pojava hujših oblik ključno ozaveščanje bolnikov o prepoznavanju simptomov serotoninškega sindroma, to so občutek nemira ali zmedenosti, potenje, mišični spazmi, zelo hitro premikanje oči, tresenje, vročina, hiter srčni utrip, bruhanje, diareja.



¹Klonus – nehoteni mišični gibi; ²očesni klonus – nehoteno premikanje zrkla; ³hiperrefleksija – z minimalnimi dražljaji izzvani refleksi ali pretirani refleksni odgovori (9)

Slika 1: Hunterjevi kriteriji, povzeti po Varma in sod. (8).

Figure 1: Hunter criteria adapted from Varma et al. (8).

1.2 RAZLIKOVANJE SEROTONINSKEGA SINDROMA OD NEVROLEPTIČNEGA MALIGNEGA SINDROMA

Nagel nastop, običajen blažji potek in mišična hiperreaktivnost serotoninski sindrom najbolj značilno razlikujejo od nevroleptičnega malignega sindroma, povezanega z uporabo antipsihotikov, pri katerem pacient lahko kaže podobne simptome, a pogosteje kot serotoninski sindrom poteka resneje in nastopi v nekaj dneh ali tednih ter tudi počasneje izzveni (1, 3, 12).

Serotoninski sindrom in nevroleptični maligni sindrom se v mnogih simptomih prekrivata, saj se oba lahko kažeta s spremembo duševnega stanja, nestabilnostjo avtonomnega živčnega sistema, s hipertermijo in s spremembami živčno-mišičnega tonusa (12, 13).

Nevroleptični maligni sindrom je ravno tako življenjsko ogrožajoč sindrom, ki nastopi po uporabi antipsihotikov in zahteva nujno nevrološko obravnavo, a se običajno razvije počasneje kot serotoninski sindrom (7, 12, 13). Pri serotoninskem sin-

dromu so v ospredju mišična hiperreaktivnost (mioklonus, spontani ali inducirani klonus) in gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje, diareja) (1, 12, 13). Za nevroleptični maligni sindrom je bolj značilna mišična rigidnost, manj je gastrointestinalnih simptomov, bolj je izražena hipertermija (8, 12, 13). Pri slednjem gre za idiosinkratično reakcijo na antipsihotik, pri serotoninskem sindromu pa gre za toksične učinke zdravila, ki deluje v serotoninskem sistemu (12).

Nevroleptični maligni sindrom lahko od serotoninskega razlikujemo s pomočjo laboratorijskih testov, in sicer so pri njem značilno močno povišane vrednosti kreatin kinaze in levkocitov, sočasno pa se pojavita mioglobinemija, mioglobinurija (12).

2 PRIKAZ PRIMERA: KLINIČNI PRIMER 1

70-letna bolnica je bila sprejeta v bolnišnico zaradi poslabšanja depresije s psihotičnimi simptomi. Ob sprejemu

Preglednica 1: Seznam učinkovin, ki delujejo v serotoninskem sistemu, glede na njihov način delovanja.

Table 1: The list of serotonergic drugs presented according to their mechanism of action.

Delovanje v serotoninskem sistemu	Učinkovine
Omejitev privzema serotonina iz sinaptične špranje v presinaptične nevrone	<ul style="list-style-type: none"> - SSRI - SNRI - serotoninski modulatorji – trazodon, vortiooksetin - triciklični antidepresivi - bupropion - šentjanževka - zdravila proti hudi slabosti – setroni - tramadol - metilfenidat - dekstrometorfan - prepovedane droge: kokain, MDMA
Preprečitev encimske razgradnje serotonina	<ul style="list-style-type: none"> - zaviralci MAO-A - zaviralci MAO-B – selegilin, razagilin - neselektivni zaviralci MAO – linezolid
Povečanje razpoložljivosti oz. sproščanja serotonina v serumu	<ul style="list-style-type: none"> - prepovedane droge: amfetamini, MDMA, kokain - mirtazapin
Neposredno delovanje na serotoninske receptorje kot agonisti	<ul style="list-style-type: none"> - buspiron - triptani - fentanil - LSD in ergot alkaloidi
Povečanje sinteze serotonina	<ul style="list-style-type: none"> - triptofan*
Povečanje občutljivosti serotoninskih receptorjev na postsinaptičnih nevronih	<ul style="list-style-type: none"> - litij - atipični antipsihotiki – kvetiapin, risperidon, olanzapin, aripiprazol idr.
Ostale učinkovine, ki ojačajo učinek serotonina	<ul style="list-style-type: none"> - etanol - benzodiazepini

*Legenda: SSRI – selektivni zaviralci privzema serotonina, SNRI – selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina, MDMA – metilendioksimetamfetamin, MAO – monoaminska oksidaza, LSD – dietilamid lizergične kisline, *prisoten je lahko v prehranskih dopolnilih.*

je prejela: sertralin 75 mg zjutraj, olanzapin 15 mg zvečer ter alprazolam 0,25 mg zjutraj in 0,25 mg po potrebi ob tesnobi do 3-krat dnevno. Tekom hospitalizacije so v obdobju 1 tedna povišali odmerek sertralina na 150 mg zjutraj, v terapijo so za nespečnost dodali trazodon v odmerku 100 mg zvečer, olanzapin pa zamenjali za kvetiapin v odmerku 50 mg opoldne in 100 mg zvečer. Bolnica je v nekaj dneh postala tremorозна, potna, bradifrenična, bradikinetična, nepogovornjiva. Postavljen je bil sum na razvijajoči se nevroleptični maligni sindrom ali serotoninski sindrom. Izmerjene vrednosti kreatin kinaze in mioglobina so bile v mejah normale.

2.1 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN RAZPRAVA

V omenjenem primeru je bila postavljena diagnoza serotoninski sindrom kot verjetna posledica povišanja odmerka sertralina in dodatka trazodona, pa tudi kvetiapina (1,6,8,14).

Na podlagi Hunterjevih kriterijev sprva ni bilo popolnoma jasno, ali gre dejansko za serotoninski sindrom (1, 3, 7, 12). Pri bolnici sta bila prisotna tremor in potenje, ki sta značilna znaka serotoninskega sindroma, a odsoten značilen klinični znak mišične hiperreaktivnosti (1, 3, 5, 7, 12,

15). Diagnoza nevroleptični maligni sindrom je bila verjetna ravno zaradi odsotnosti klonusa in prisotnosti bradikinezije, ki je značilna za ta sindrom, ter zaradi predhodne uporabe olanzapina (7, 12, 13). Hkrati je bil pri bolnici v tednu pred nastopom simptomov povečan odmerek sertralina, dodatno pa sta bili uvedeni še dve učinkovini, ki delujeta v serotoninskem sistemu (trazodon in kvetiapin), katerih sočasna uporaba je povečala tveganje za pojav serotoninskega sindroma (preglednica 2) (1, 6, 8, 11, 14).

Ob normalnih vrednostih kreatin kinaze in mioglobina, tremorju, potenju ter relativno kratkem obdobju po spremembah terapije z delovanjem v serotoninskem sistemu, to je povečanja odmerka sertralina in uvedbi dveh dodatnih učinkovin, ki neposredno ali posredno delujeta v serotoninskem sistemu (trazodona in kvetiapina), je na koncu prevladalo mnenje, da je šlo za serotoninski sindrom (7, 8, 10, 13).

Prvi ukrep po postavitvi diagnoze je bila ukinitve trazodona in kvetiapina, saj sočasna uporaba več antidepressivov ali antidepressivov in atipičnih antipsihotikov povečuje možnost za pojav serotoninskega sindroma zaradi posredno povečane aktivnosti receptorjev 5-HT_{1A} preko zaviranja receptorjev 5-HT_{2A} (8, 10, 14). V nadaljevanju je bil znižan odmerek sertralina, naslednji korak pa je bilo iskanje alternativ za zdravljenje osnovne bolezni.

V terapiji bolnice je bil cilj zmanjšati serotoninsko breme, zato so bila alternativna zdravila izbrana iz drugih terapevtskih skupin. Ob odpustu je tako v izboljšanjem stanju brez znakov serotoninskega sindroma in osnovne bolezni prejela: sertralin 25 mg zjutraj, lamotrigin 50 mg zjutraj in zvečer, klopazipin 50 mg zjutraj in 100 mg zvečer ter lorazepam 0,5 mg zjutraj in 0,5 mg po potrebi do dvakrat dnevno. Pri pacientki je kljub zamenjavi zdravil še vedno potrebna

previdnost pri višanju odmerkov in/ali dodajanju zdravil, ki delujejo v serotoninskem sistemu.

3 PRIKAZ PRIMERA: KLINIČNI PRIMER 2

30-letni moški, po presaditvi pljuč, je ob uvedbi escitaloprama doživel resnejšo obliko serotoninskega sindroma, zaradi katerega je bil sprejet v bolnišnico. Ob sprejemu je prejemal pantoprazol 40 mg zjutraj, escitalopram 10 mg zjutraj, metilprednizolon 16 mg zjutraj, kalcijev karbonat 1000 mg zjutraj, takrolimus 0,5 mg zjutraj in 0,5 mg zvečer, metoprolol 25 mg zjutraj in 25 mg zvečer, linezolid 600 mg zjutraj in 600 mg zvečer, posakonazol 300 mg enkrat dnevno, valganciklovir 450 mg enkrat dnevno, 10 kapljic holekalciferola enkrat dnevno, subkutano injekcijo dalteparina 2500 IE enkrat dnevno in paracetamol 500 mg po potrebi do 4-krat dnevno.

Psihiatrinja se je po nekaj dneh, ko je bil bolnik že stabilen, obrnila na kliničnega farmacevta z vprašanjem, kateri antidepressiv uvesti namesto escitaloprama, ki je bil uveden zaradi anksioznosti in blage depresije. Pacient je bil še vedno anksiozen in je imel težave s spanjem, izmerjene so bile povišane laboratorijske vrednosti jetrnih encimov: S-ALT = 2,16 μ kat/L (referenčna vrednost do 0,74 μ kat/L), S-AST = 1,51 μ kat/L (referenčna vrednost do 0,58 μ kat/L), S-gamaGT = 4,69 (referenčna vrednost do 0,92 μ kat/L) in S-Alkalna fosfataza = 2,46 (referenčna vrednost do 2,15 μ kat/L). Ocena ledvične funkcije je bila v mejah normale (ocena glomerulne filtracije > 90 mL/min).

Preglednica 2: Predstavitev mehanizmov delovanja sertralina, trazodona in kvetiapina, ki jih je sočasno prejela bolnica (16–18).

Table 2: Mechanisms of action of sertraline, trazodone and quetiapine in patient's therapy.

Učinkovina	Skupina zdravil	Mehanizem delovanja na serotoninske receptorje
Sertralin	SSRI	- zaviralec ponovnega privzema serotonina
Trazodon	serotoninski modulator	- zaviralec ponovnega privzema serotonina - antagonist 5-HT ₂ receptorjev
Kvetiapin	atipični antipsihotik	- antagonist receptorjev 5-HT ₂ - večja selektivnost za receptorje 5-HT ₂ - aktivni metabolit norkvetiapin z zavrtjem transporterja za noradrenalin (NET) in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT _{1A} prispeva antidepressivno učinkovitost

Legenda: SSRI – selektivni zaviralec privzema serotonina, 5-HT – serotoninski receptor

Psihiatrinja je zaradi pojava serotoninskega sindroma iz previdnosti predlagala uvedbo mirtazapina (antidepresiv iz druge terapevtske skupine kot escitalopram) v kombinaciji z nizkimi odmerki kvetiapina ali sulpirida.

3.1 UKREPANJE S SVETOVANJEM IN RAZPRAVA

V klinični praksi serotoninski sindrom ob uporabi enega zdravila, ki deluje v serotoninskem sistemu, v običajnih terapevtskih odmerkih, npr. enega SSRI, običajno ne nastopi (6).

Izmed SSRI v monoterapiji največje tveganje za pojav serotoninskega sindroma v terapevtskih odmerkih predstavlja citalopram in escitalopram, ki sta strukturno različna od ostalih SSRI, imata daljši razpolovni čas eliminacije in se presnavljata v aktivna metabolita, a tak serotoninski sindrom običajno ni življenjsko ogrožajoč (6). Od ostalih SSRI povečano tveganje predstavljajo še sertralin, paroksetin in fluvoksamin, vendar redko pri uporabi priporočenih odmerkov (6).

V opisanem primeru je do serotoninskega sindroma najverjetneje privedla kombinacija escitaloprama in antibiotika linezolida (1, 19, 20). Slednji deluje kot netipični reverzibilni zaviralec encima MAO, ki razgrajuje serotonin, zato v kombinaciji s citalopramom ali escitalopramom predstavlja večje tveganje za nastop serotoninskega sindroma kot v kombinaciji z drugimi antidepresivi (1, 19–21). Sočasna uporaba linezolida in učinkovin, ki delujejo v serotoninskem sistemu, je glede na mehanizem delovanja linezolida zaradi povečanega tveganja za pojav serotoninskega sindroma kontraindicirana, razen kadar je takšna kombinacija nujno potrebna, kljub temu, da se serotoninska toksičnost pri omenjenih kombinacijah ne izrazi pogosto (22–24).

Prvi ukrep je bila ukinitve escitaloprama, naslednji pa poiskati ustrezno varnejšo alternativo za zdravljenje anksioznosti, blage depresije in nespečnosti iz drugih terapevtskih skupin in ne iz skupine SSRI. Klinični farmacevt je po pregledu predloga uvedbe kombinacije mirtazapina s kvetiapiinom ali sulpiridom s pomočjo podatkovne baze LexiComp ugotovil, da tudi mirtazapin z linezolidom vstopa v farmakodinamično interakcijo in je tako kontraindiciran ravno zaradi povečanega tveganja za serotoninski sindrom (19, 22, 25). V podatkovni bazi LexiComp je omenjena interakcija ovrednotena kot interakcija najtežje stopnje (tipa X), ki zahteva ukinitve enega od zdravil (26). Tudi drugi dve podatkovni bazi o interakcijah med zdravili Drugs.com in Medscape interakcijo označujeta kot zelo pomembno (ang.

»major« ali »serious«) in svetujeta zamenjavo terapije (27, 28). Dodatno bi lahko posakonazol povečal plazemske koncentracije mirtazapina in bi bilo s tem ob sočasni uporabi linezolida tveganje za ponovni nastop serotoninskega sindroma še večje (19, 25, 29).

Kvetiapiin kot atipični antipsihotik in sulpirid kot selektivni zaviralec dopaminskih receptorjev D2 izkazujeta v primerjavi s SSRI in mirtazapinom manjše tveganje za ponovni pojav serotoninskega sindroma ob linezolidu (18, 30). Hkrati lahko sočasno uporabljen posakonazol do 6-krat poviša plazemske koncentracije kvetiapina in tako s tem poveča tveganje za serotoninski sindrom in podaljšanje dobe QT, za kar obstaja tveganje že zaradi uporabe posakonazola in takrolimusa (18). Po drugi strani se sulpirid v nižjih odmerkih, od 150 mg do 300 mg dnevno v 2–3 deljenih odmerkih, uporablja za zdravljenje anksioznosti in depresije in predstavlja varno izbiro z minimalnim tveganjem za pojav serotoninskega sindroma, upoštevajoč povišane vrednosti jetrnih encimov pri bolniku (30).

Omenjene interakcije med učinkovinami so predstavljene v preglednici 3.

Iz drugih terapevtskih skupin predstavlja možno alternativo še agomelatin, ki je učinkovit tudi za anksiozno simptomatiko in nespečnost, a ni varna izbira zaradi povišanih jetrnih encimov (32).

Nazadnje je klinični farmacevt za zdravljenje anksioznosti predlagal uvedbo pregabalina v začetnem odmerku 75 mg zjutraj in 75 mg zvečer, ki z vsemi ostalimi zdravili, ki jih bolnik prejema, ne vstopa v klinično pomembne interakcije in se izloča preko ledvic (33).

4 SKLEP

Pri prepoznanem serotoninskem sindromu, ki je obravnavan kot nujno stanje, je običajno prvi ukrep ukinitve zdravila oz. več zdravil, ki delujejo v serotoninskem sistemu (1, 3). Sočasno poteka simptomatsko zdravljenje hipertermije, tahikardije, težav z dihanjem, mišične hiperreaktivnosti in ostalih znakov glede na resnost poteka ter skrbno opazovanje bolnika v izogib napredovanju serotoninske toksičnosti (1, 3). Ko je bolnik stabilen, se za zdravljenje osnovne bolezni poišče ustrezná zamenjava učinkovine (drug antidepresiv, antipsihotik, antiepileptik) z manjšim tveganjem za nastop serotoninskega sindroma (1, 3). V takšnih primerih je ustrezno tudi poročanje pojava neželenega učinka

Preglednica 3: Mehanizmi delovanja, presnovne poti in potencialni medsebojni vplivi antibiotika linezolida, antimikotika posakonazola in imunosupresiva takrolimusa v redni bolnikovi terapiji z mirtazapinom, kvetiapiinom, sulpiridom, agomelatinom in pregabalinom kot potencialnimi učinkovinami za zdravljenje bolnikove anksioznosti in blage depresije (18, 19, 22, 25, 29–33).

Table 3: Mechanisms of action, metabolic routes and potential interactions between antibiotic linezolid, antimycotic posaconazole, and immunosuppressant tacrolimus included in regular patient's therapy and mirtazapine, quetiapine, sulpiride, agomelatine, and pregabalin as potential drugs of treatment of patient's anxiety and mild depression (18, 19, 22, 25, 29–33).

Učinkovina	Skupina zdravil	Mehanizem delovanja	Presnovne poti in izločanje	Medsebojno delovanje
Linezolid	oksazolidinonski antibiotik	<ul style="list-style-type: none"> - zaviranje sinteze bakterijskih beljakovin na bakterijskem ribosomu (mesto 23S na podenoti 50S) - reverzibilen, neselektiven zaviralec MAO 	<ul style="list-style-type: none"> - oksidacija in izločanje preko ledvic 	Sočasna uporaba SSRI, zaviralcev MAO in drugih učinkovin, ki delujejo v serotoninem sistemu (npr. mirtazapina), je kontraindicirana, razen v primerih, ko je zdravljenje s takšno kombinacijo nujno potrebno.
Posakonazol	sistemiški antimikotik	<ul style="list-style-type: none"> - zaviranje encima lanosterol-14α-demetilaza (CYP51) in s tem zaviranje sinteze ergosterola 	<ul style="list-style-type: none"> - glukuronidacija z UDP transferazo - substrat P-glikoproteina - substrat in močan zaviralec CYP3A4 	Posebna previdnost pri sočasni uporabi učinkovin, ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. takrolimus, mirtazapin) zaradi možnega povečanja njihovih plazemskih koncentracij.
Takrolimus	imunosupresiv, zaviralec kalcinevrina	<ul style="list-style-type: none"> - zaviranje kalcinevrina preko vezave na citosolno beljakovino (FKBP12), ki omogoči njegovo znotrajcelično kopičenje 	<ul style="list-style-type: none"> - substrat p-glikoproteina; - substrat in zaviralec CYP3A4 	Posebna previdnost pri sočasni uporabi učinkovin, ki so zaviralci p-glikoproteina ali ki se presnavljajo preko CYP3A4 (npr. posakonazol), zaradi možnega povečanja/zmanjšanja plazemskih koncentracij takrolimusa.
Mirtazapin	atipični noradrenergični in selektiven serotoninški antidepresiv	<ul style="list-style-type: none"> - posredno stimulira receptorje 5-HT₁ - antagonist receptorjev 5-HT₂ in 5-HT₃ - presinaptični antagonist receptorjev α_2 s centralnim delovanjem (kar povzroči sproščanje serotonina v sinaptično špranjo) - antagonist receptorjev H₁ 	<ul style="list-style-type: none"> - demetilacija in oksidacija, ki jima sledi konjugacija - substrat CYP1A2 - substrat CYP2D6 - substrat CYP3A4 	Sočasna uporaba zaviralcev MAO je kontraindicirana (npr. linezolid). Potrebna je posebna previdnost pri sočasnem jemanju drugih učinkovin, ki delujejo v serotoninem sistemu, ter učinkovin, ki se presnavljajo preko CYP1A2, CYP2D6 in CYP3A4 (npr. posakonazol, takrolimus).

Kvetiapin	atipični antipsihotik	<ul style="list-style-type: none"> - antagonist receptorjev 5-HT₂; - antagonist receptorjev D₁ in D₂ - aktivni metabolit norkvetiapin zavira transporter za noradrenalin - aktivni metabolit norkvetiapin je agonist receptorjev 5HT_{1A} - antagonist receptorjev H₁ - antagonist receptorjev α₁ in α₂ 	<ul style="list-style-type: none"> - substrat CYP3A4 - presnova v aktivni metabolit norkvetiapin preko CYP3A4 - aktivni metabolit norkvetiapin je substrat CYP3A4 	Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4 je kontraindicirana (npr. s posakonazolom).
Sulpirid	antidepresiv, antipsihotik	<ul style="list-style-type: none"> - antagonist receptorjev D₂ - antidepresivni učinek majhnih odmerkov sulpirida pripisujejo zaviranju dopaminskih avtorceptorjev in povečanemu sproščanju dopamina 	<ul style="list-style-type: none"> - izločanje preko ledvic v nespremenjeni obliki 	Potrebna je posebna previdnost pri bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic.
Agomelatin	psihoanaleptik, netipični antidepresiv	<ul style="list-style-type: none"> - agonist receptorjev MT₁ ter MT₂ - antagonist receptorjev 5-HT_{2C} - poveča sproščanje noradrenalina in dopamina specifično v prefrontalni skorji - izkazuje antidepresivom soroden učinek 	<ul style="list-style-type: none"> - substrat CYP1A₂ (90 %) - substrat CYP2C_{9/19} (10 %) 	Uporaba je kontraindicirana pri jetrni okvari ali zvišanju aminotransferaz nad 3-kratno zgornjo mejo referenčnih vrednosti (agomelatin lahko povzroči zvišanje jetrnih encimov). Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP1A ₂ je kontraindicirana.
Pregabalin	antiepileptik	<ul style="list-style-type: none"> - vezava na pomožno podenoto (beljakovino α₂-δ) napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov v osrednjem živčevju (analog GABA) 	<ul style="list-style-type: none"> - izločanje preko ledvic v nespremenjeni obliki 	Potrebna je posebna previdnost pri bolnikih z okrnjenim delovanjem ledvic.

Legenda: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ = serotoninski receptorji, α ₁ in α ₂ = adrenergični receptorji, CYP = citrokrom P450, D₁ in D₂ = dopaminski receptorji, GABA = gama-aminomaslena kislina, H₁ in H₂ = histaminski receptorji, MAO = monoaminska oksidaza, MT₁ in MT₂ = melatoninski receptorji, UDP = uridin difosfat

serotoninskega sindroma v povezavi z zdravilom, ki je domnevno privedlo do omenjenega sindroma.

Z naraščajočim predpisovanjem in uporabo antidepresivov se povečuje tveganje za pojav serotoninskega sindroma v bolj ogrožajoči obliki pri večjem številu bolnikov (3, 34). Najzanesljivejši ukrep za preprečevanje pojava serotoninskega sindroma predstavlja previdnost pri uporabi učinkovin, ki delujejo v serotoninskem sistemu, da do pojava sindroma sploh

ne pride (4, 6, 11). Previdnost je potrebna še zlasti pri poviševanju odmerkov teh učinkovin (tudi npr. pri premostitvi terapije z enega SSRI na drugega), pri kombiniranju več takšnih učinkovin ter pri uvedbi in poviševanju odmerkov sočasno uporabljenih učinkovin iz drugih farmakoterapevtskih skupin, ki prav tako delujejo na serotoninski sistem, zlasti antidepresivov, antipsihotikov, nekaterih protibolečinskih zdravil, antimigrenikov in zdravil proti slabosti (1, 6, 10, 11).

Drug najzanesljivejši ukrep za zmanjševanje tveganja za pojav ogrožajočih oblik serotoninškega sindroma je oza-veščanje pacientov, da ob prepoznanih značilnih simptomih poiščejo zdravniško pomoč, saj fiziološke in genetske pre-dispozicije za nastop serotoninškega sindroma še niso za-dostno raziskane, da bi lahko vnaprej prepoznali ogrožene posameznike (4, 5).

Ob predpisu in izdaji zdravil je tako bolnike potrebno opo-zoriti, naj bodo pozorni na naslednje simptome: občutek nemira ali zmedenosti, potenje, mišične spazme oz. nez-možnost sproščanja mišic, zelo hitro premikanje oči, tre-senje ali trepetanje, vročino, hiter srčni utrip, bruhanje, dia-rejo (11). Na možnost pojava serotoninškega sindroma jih opozorimo zlasti, kadar je učinkovina, ki deluje v seroto-ninskem sistemu, uporabljena prvič, tudi takrat, ko se upo-rablja v priporočenih dnevni odmerkih (11). Na povečano tveganje opozorimo tudi v primeru povišanja odmerka ali dodatka učinkovine, ki deluje v serotoninškem sistemu, ter ob nakupu izdelkov brez recepta, ki vsebujejo dekstro-metorfan, triptofan ali izvlečke šentjanževke (11).

5 LITERATURA

- UpToDate. Serotonin syndrome (serotonin toxicity). <https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity?csi=ddf4269f-232e-49b4-9b7f-9e976c560c91&source=contentShare>. Dostopano: 15. 1. 2023.
- Frank C, Fcjp MD. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician* 2008 Jul;54(7):988.
- Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions 2019;12.
- Foong AL, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Can Fam Physician* 2018;64(10):720.
- Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci* 2019;20(9):2288.
- UpToDate. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning. <https://www.uptodate.com/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitor-poisoning?csi=55ea6b04-a024-46c4-a3fc-960a20609538&source=contentShare>. Dostopano: 15. 1. 2023.
- Uddin MF, Alweis R, Shah SR, Lateef N, Shah Nawaz W, Ochari RK, et al. Controversies in Serotonin Syndrome Diagnosis and Management: A Review. *J Clin Diagn Res*;11(9):OE05.
- Varma S, Xavier S, Desai S, Ali S. A Case of Serotonin Syndrome Precipitated by Quetiapine in a Middle-Aged Female on Trazodone and Sertraline. *Cureus* 2022;14(8).
- Slovenski medicinski slovar. 5. izdaja, dostopna na spletu. *Termania*. 2023. <https://www.termania.net/iskanje>. Dostopano: 25. 1. 2023.
- Racz R, Soldatos TG, Jackson D, Burkhart K. Association Between Serotonin Syndrome and Second-Generation Antipsychotics via Pharmacological Target-Adverse Event Analysis. *Clin Transl Sci* 2018;11(3):322.
- UpToDate. Patient education: Serotonin syndrome (The Basics). <https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-the-basics?csi=86f29857-e30b-4a2e-8364-9a4868b10101&source=contentShare>. Dostopano: 15. 1. 2023.
- Carbone JR. The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. *Emerg Med Clin North Am* 2000;18(2):317–25.
- UpToDate. Neuroleptic malignant syndrome. <https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome>. Dostopano: 15. 2. 2023.
- Miyamatsu Y, Tanizaki R. Serotonin Syndrome Triggered by Increasing the Dose of Quetiapine. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2021;5(3):365.
- Prakash S, Rathore C, Rana KK, Dave A, Joshi H, Patel J. Refining the Clinical Features of Serotonin Syndrome: A Prospective Observational Study of 45 Patients. *Ann Indian Acad Neurol* 2019;22(1):52.
- Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Trittico 150 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9E2E937CEE7A7538C12579EC001FF7EF/\\$File/s-026907.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9E2E937CEE7A7538C12579EC001FF7EF/$File/s-026907.pdf). Dostopano: 15. 2. 2023.
- Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Asetra 50 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/32329BD120C57FF5C12579C2003F4F1F/\\$File/s-026886.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/32329BD120C57FF5C12579C2003F4F1F/$File/s-026886.pdf). Dostopano: 14. 2. 2023.
- Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kventiax 25 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D1E86E3D31362914C12579C2003F66EA/\\$File/s-026715.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D1E86E3D31362914C12579C2003F66EA/$File/s-026715.pdf). Dostopano: 14. 2. 2023.
- UpToDate. Linezolid: Drug information. <https://www.uptodate.com/contents/linezolid-drug-information>. Dostopano: 15. 1. 2023.
- Bai AD, McKenna S, Wise H, Loeb M, Gill SS. Association of Linezolid With Risk of Serotonin Syndrome in Patients Receiving Antidepressants. *JAMA Netw Open* 2022;5(12):e2247426–e2247426.
- Gatti M, Raschi E, De Ponti F. Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance-pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(2):233–9.
- Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Linezolid Krka 600 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FEAD35FC6DD83C11C1257F5E0005423E/\\$File/s-026315.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FEAD35FC6DD83C11C1257F5E0005423E/$File/s-026315.pdf). Dostopano: 14. 2. 2023.
- Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2006;43(2):180–7.
- Quinn DK, Stern TA. Linezolid and Serotonin Syndrome. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11(6):353.
- Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mirzaten 30 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92FA474312DC567EC12579C2003F5879/\\$File/s-026719.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/92FA474312DC567EC12579C2003F5879/$File/s-026719.pdf). Dostopano: 13. 2. 2023.
- Podatkovna baza interakcij med zdravili LexiComp. <https://online.lexi.com/lco/action/interactions>. Dostopano: 15. 2. 2023.
- Podatkovna baza interakcij med zdravili Drugs.com. https://www.drugs.com/drug_interactions.html. Dostopano: 15. 2. 2023.

28. Podatkovna baza interakcij med zdravili Medscape. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. Dostopano: 15. 2. 2023.
29. Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Noxafil 100 mg[®]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/noxafil-epar-product-information_sl.pdf. Dostopano: 15. 2. 2023.
30. Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Eglonyl 50 mg[®]. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9F421ED67582C7EFC12579C2003F5175/\\$File/s-026286.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9F421ED67582C7EFC12579C2003F5175/$File/s-026286.pdf). Dostopano: 15. 2. 2023.
31. Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Advagraf 0,5 mg[®]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advagraf-epar-product-information_sl.pdf. Dostopano: 15. 2. 2023.
32. Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Valdoxan 25 mg[®]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_sl.pdf. Dostopano: 15. 2. 2023.
33. Centralna baza zdravil 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lyrica 75 mg[®]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_sl.pdf. Dostopano: 15. 2. 2023.
34. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Podatki o porabi zdravil med letoma 2012-2021. https://partner.zzs.si/wps/portal/portal/aizv/zdravila_in_zivila_z_a_osebne_zdravstvene_namene/podatki_o_porabi_zdravil/!ut/p/z1/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfjjo8ziTQxdPd2N_Q08LSyCDQ0cjZzMzXz8XQ0sTAz0C7ldFQGdnpEx/. Dostopano: 15. 1. 2023.

DEPRESIJA PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

DEPRESSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

AVTORICI / AUTHORS:

Jerneja Maček, dr. med., spec. psihiatrije
Marjetka Švigelj

*Mladinsko Klimatsko Zdravilišče Rakitna,
Rakitna 96, 1352 Preserje, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: jernejamacek@gmail.com

1 UVOD

Depresija je pogosta motnja duševnega zdravja, ki lahko prizadene posameznike vseh starosti, močno razširjena je tudi med otroki in mladostniki. Vpliva lahko na akademsko, socialno in čustveno funkcioniranje mlade osebe in vodi celo do resnih posledic, kot sta samo poškodovanje in samomor. Varno in učinkovito zdravljenje zahteva postavitev natančne diagnoze, oceno tveganja samomorilnosti ter uporabo ene od oblik psihoterapevtske obravnave z ali brez farmakoterapevtske podpore antidepressivov (1, 2).

2 EPIDEMIOLOGIJA

Depresija po vsem svetu prizadene približno 300 milijonov ljudi vseh starosti. Pri otrocih se pred nastopom pubertete

POVZETEK

Depresija je ponavljajoča se epizodična duševna motnja, ki prizadene milijone otrok in mladostnikov po vsem svetu. Za depresivno motnjo so značilni vztrajni občutki žalosti, razdražljivosti oz. jeze in nezanimanja za vsakodnevne aktivnosti ter spremljajoči simptomi, kot so negativne misli, slaba samopodoba, občutki obupa, brezupa, ničvrednosti, krivice, samoobtoževanje, motnje koncentracije, izguba energije, apetita in spanja ter misli o smrti in samomorilnosti. Depresija znatno zmanjša sposobnost posameznika za spopadanje z vsakodnevnimi življenjskimi aktivnostmi. Diagnoza in ustrezno zdravljenje sta tako ključnega pomena za preprečevanje dolgoročnih posledic.

KLJUČNE BESEDE:

depresija, duševna motnja, duševno zdravje, mladostniki, otroci

ABSTRACT

Depression is a highly recurrent episodic mental disorder that affects millions of children and adolescents worldwide. It is characterised by persistent feelings of sadness, irritability or anger and lack of interest in everyday activities with accompanying symptoms such as negative thoughts, poor self-esteem, feelings of despair, hopelessness, worthlessness, injustice, self-blame, concentration disturbances, loss of energy, appetite and sleep, thoughts about death and even suicide. Depression is characterised by a significant reduction in the ability of an individual to cope with daily life activities. Diagnosis and appropriate treatment are therefore important to prevent negative outcomes.

KEY WORDS:

adolescents, children, depression, mental disorder, mental health

depresija pojavlja enako pogosto pri dečkih in deklicah s prevalenco 1 do 2 %. V mladostništvu se pogostost poveča na 5 % populacije, in to dvakrat pogosteje pri dekletih kot pri fantih. Tako do starosti 16 let depresijo že preboli 12 % deklet in 7 % fantov. Več kot 70 % otrok in mladostnikov z depresivno motnjo ali drugo resno motnjo razpoloženja ne prejme ustrezne diagnoze ali zdravljenja. Možni razlogi za to so lahko stigma, atipična klinična slika motnje, pomanj-



kanje ustreznega usposabljanja zdravstvenih delavcev na področju duševnega zdravja otrok ali neustrezno število otroških in mladostniških psihiatrov (3, 4).

3 POJAVLJANJE IN POTEK

Depresija je kronična, ponavljajoča se duševna motnja, ki lahko spontano izzveni. Običajno nezdravljena epizoda pri nehospitaliziranih bolnikih traja manj kot pol leta, pri hospitaliziranih bolnikih brez zdravljenja pa sedem do devet mesecev. Verjetnost ponovitve znotraj dveh let pri nezdravljeni depresiji lahko doseže 46 %, pri odraslih pa celo 60 %, zato je pomembno, da ob zdravljenju depresije mislimo tudi na preprečevanje ponovitve. Napovedni dejavniki za višjo verjetnost ponovitve so: slab odziv na zdravljenje ali nezdravljena epizoda, težja oblika depresije, kroničnost, ponavljajoče se epizode v preteklosti, spremljajoče bolezni, občutki brezupa, problematična družinska dinamika, konflikti v družini ali okolici, zlorabe in nižji socialno-ekonomski status (4).

4 PODTIPI DEPRESIJE

Delitev depresije je pomembna za uporabo v klinični praksi zaradi razlik in posebnosti pri zdravljenju in prognozi. Delimo jo na unipolarno depresijo, bipolarno depresijo, psihotično depresijo, melanholično depresijo ali melanholijo, distimično motnjo ali distimijo, dvojno depresijo, katatono depresijo, postpsihotično depresijo, predmenstrualno disforično motnjo, sezonsko depresijo, prilagoditveno motnjo z depresivnim razpoloženjem, neopredeljeno motnjo razpoloženja in subklinično depresijo (1).

5 ETIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Vzrok za nastanek depresije pri otrocih in mladostnikih je kompleksen in odvisen od veliko dejavnikov. Pri mladost-

ALI STE VEDELI?

- Depresija je pogosta motnja duševnega zdravja otrok in mladostnikov, ki lahko pomembno negativno vpliva na njihovo splošno dobro počutje in kakovost življenja.
- Bistvenega pomena je, da starši ali skrbniki, učitelji in zdravstveni delavci pravilno prepoznajo simptome, saj sta zgodnja diagnoza in ukrepanje ključnega pomena za učinkovito zdravljenje in preprečevanje poslabšanja stanja ter ponavljajočih epizod.
- Zdravljenje zajema kognitivno-vedenjsko terapijo, interpersonalno psihoterapijo, tehnike čuječnosti in po potrebi tudi uvedbo psihofarmakoterapije.
- Zelo pomembno je spodbujanje zdravih življenjskih navad, saj pomaga zmanjšati tveganje za depresijo pri otrocih in mladostnikih.
- Z večjo ozaveščenostjo in razumevanjem depresije pri mladih si lahko prizadevamo za izboljšanje rezultatov duševnega zdravja te ranljive populacije.

nikih se depresija pojavlja kot rezultat kompleksnih interakcij med biološko ranljivostjo in vplivi okolja. Razdelimo jih lahko na biomedicinske in psihosocialne vzroke. Biomedicinski zajemajo prisotnost spremljajoče kronične bolezni, hormonske spremembe med puberteto, družinsko anamnezo depresije in uporabo določenih zdravil. Psihosocialni vzroki pa zajemajo psihično, emocionalno ali spolno zlorabo, nižji socialno-ekonomski status in izgubo bližnje osebe. Poleg tega lahko negativni vzorci mišljenja, slabe sposobnosti samoobvladovanja in pomanjkanje socialne podpore prispevajo k razvoju in vzdrževanju depresije (1, 3, 5).

6 DIAGNOZA

Diagnosticiranje depresije pri otrocih in mladostnikih je lahko težavno, saj so lahko simptomi manj jasni in specifični kot pri odraslih, vendar je zgodnje odkrivanje ključnega pomena za učinkovito zdravljenje. Klinično prisotni simptomi depresije v zgodnjem predšolskem obdobju so apatičnost, odklanjanje hrane, razdražljivost, pretirana jokavost in zatekanje k samotolažilnim navadam. Otrok se lahko telesno slabše razvija in je videti nesrečen ter z vsem nezadovoljen.

V šolskem obdobju na depresijo opozarjajo nespecifične telesne težave, kot so glavobol, bolečina v trebuhu, razdražljivost in preobčutljivost, opuščanje prej ljubih dejavnosti, šolski absentizem, spremembe v vzorcu budnosti in spanja. Možne so tudi misli o smrti in samomor.

V mladostništvu se klinična slika depresije izraža podobno kot pri odraslih. Mladostnik običajno opisuje pomanjkanje energije in volje, težave s spanjem, spreminjanje prehranjevalnih navad, počuti se neuspešnega in nesposobnega, opušča prej zanj spodbudne dejavnosti, izogiba se socialnim stikom s sovrstniki, pogosta sta samopoškodovalno vedenje in razmišljanje o samomoru. Za postavitev diagnoze je potrebna tudi izključitev drugih medicinskih vzrokov, kot so endokrinopatije, maligne in druge kronične bolezni, infekcijska mononukleoza, anemije in pomanjkanje vitaminov. V primeru potrditve katerega izmed omenjenih medicinskih stanj govorimo o sekundarni depresivni motnji (1, 4, 5).

7 OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE

Z obravnavo otroka ali mladostnika z depresijo želimo omiliti simptome, skrajšati depresivno epizodo in preprečiti ponovitev bolezni. Cilj zdravljenja je popolna remisija simptomov in povrnitev funkcioniranja otroka ali mladostnika na stopnjo pred pojavom duševne motnje. Vsak izid, ki tega ne izpolnjuje v celoti, predstavlja tveganje za slabše psihosocialno funkcioniranje, druge težave (npr. zlorabo psihoaktivnih substanc), samomor, relaps in možnost večkratnega ponavljanja epizod.

Kot primer dobre klinične prakse se je izkazala vključitev mladostnikovih staršev v evaluacijo in proces zdravljenja. Starše vključujemo individualno glede na otrokovo ali mladostnikovo starost, razvojno stopnjo, želje, okoliščine in kulturo. Potrebno je tudi redno ocenjevanje stopnje samomorilnosti, saj se lahko tveganje za samomor spreminja v času zdravljenja (1, 3).

Zdravljenje vključuje psihoterapevtski pristop, psihofarmakoterapijo ali kombinacijo obojega. Prvih nekaj tednov otroka ali mladostnika spremljamo in poskrbimo za podporno obravnavo v smislu zagotavljanja psihoedukacije, pomoči pri soočanju z depresijo in premagovanju akutnih kriz, svetovanja o načinu pomiritve in izogibanju stresu ter pričnemo s preprečevanjem sekundarnih tveganj (socialni umik, šolski neuspeh, samomorilnost ...). Psihosocialno

intervencijo in eno od oblik psihoterapevtske obravnave, npr. vedenjsko-kognitivna terapija, interpersonalna psihoterapija, psihodinamska terapija, na mentalizaciji temelječa ali družinska terapija, naj bi izvajali tedensko od osem do 16 tednov. Izkazale so se kot uporabne v primeru zdravljenja blage do zmerne depresije. V zadnjih letih vedenjsko-kognitivni terapiji in interpersonalni psihoterapiji dodajamo tehniko čuječnosti, ki se je izkazala za izjemno učinkovito na področju zdravljenja depresije in preprečevanja ponovitev (1, 2).

7.1 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Antidepresivi so učinkovita vrsta zdravil pri zdravljenju depresije. Za uvajanje antidepresiva pri otrocih in mladostnikih se odločimo v primeru zmerne ali hude depresije, pri kateri psihoterapija sama ni bila učinkovita. Določene vrste antidepresivov, ki so izjemno uspešne pri odraslih, pa kljub temu ne kažejo nobene učinkovitosti pri mladih (npr. triciklični antidepresivi) ali pa je njihova uporaba preveč tvegana (zaviralci monoaminooksidaze). Pomembno je poudariti, da lahko antidepresivi, še posebej selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, pri otrocih in mladostnikih paradoksnno povečajo tveganje za povečano incidenco samomorilnosti, samopoškodovanja in sovražnosti, še posebej ob pričetku zdravljenja z zdravilom. Prav tako je pomembno poudariti, da ima nezdravljena depresija povečano tveganje za samomor.

Pred predpisovanjem antidepresiva je potrebno otroka ali mladostnika in starše poučiti o možnih neželenih učinkih zdravil in poudariti, da večina neželenih učinkov običajno izzveni v prvih tednih ter da je do učinka zdravila potrebno počakati vsaj šest tednov. Ob uvajanju je zaželeno pogostejše spremljanje, saj moramo biti pozorni na pojav in prenašanje neželenih učinkov.

Zdravilo prvega izbora je fluoksetin. V Sloveniji je zdravilo registrirano za zdravljenje zmerne do hude depresivne epizode ob sočasnem psihoterapevtskem zdravljenju pri otrocih in mladostnikih, starih osem let ali več. Predpišemo ga v odmerku 10 mg/dan, po enem do dveh tednih zdravljenja pa lahko odmerek povečamo na 20 mg/dan. Izkušnje z odmerki, večjimi od 20 mg na dan, so minimalne, kljub temu pa se o višjih odmerkih odločamo pri starejših mladostnikih, ko je hiter učinek zdravila ključen in kadar je bolezen zelo ogrožajoča.

Zdravilo drugega izbora je sertralin ali citalopram, ki se ga poslužimo v primeru, ko je ob psihoterapiji fluoksetin po šestih tednih neučinkovit. Drugih vrst antidepresivov (paroksetin, venlafaksin, triciklični antidepresivi ali izvleček



šentjanževke) za zdravljenje v razvojnem obdobju ne priporočamo. Zdravljenje z zdravili naj bi se nadaljevalo še vsaj šest mesecev po dosegu remisije (odsotnost simptomov in polna funkcionalnost vsaj osem tednov). Antidepressivov v izogib odtegnitvenim simptomom ukinjamo postopoma (1, 4, 6).

8 PREVENTIVA

Zmanjšanje tveganja za nastanek depresije pri otrocih in mladostnikih je pomemben cilj, ki ga lahko dosežemo z uporabo različnih preventivnih intervencij. Eden od pristopov zajema uporabo psihosocialnih veščin, kognitivno-vedenjsko terapijo in tehnike čuječnosti, s katerimi krepimo osredotočanje na sposobnosti prilagajanja in obvladovanja zahtevnih situacij. Druga preventivna strategija zajema spodbujanje zdravih življenjskih navad, kot so redna telesna dejavnost, zdrava prehrana, vzdrževanje zdrave telesne mase, kakovosten in časovno zadosten spanec, starosti primerno omejena uporaba digitalnih medijev in izogibanje uporabi psihoaktivnih substanc pri mladostnikih. Poleg tega pa spodbujanje sklepanja in ohranjanja socialnih stikov, vrstniška podpora in družinska terapija pozitivno vplivajo na duševno zdravje in s tem zmanjšajo tveganje za nastanek in razvoj depresije pri mladih (1, 7).

9 SKLEP

Depresija je pogosta motnja duševnega zdravja otrok in mladostnikov, ki lahko pomembno negativno vpliva na njihovo splošno dobro počutje in kakovost življenja. Bistvena pomena je, da starši ali skrbniki, učitelji in zdravstveni delavci pravilno prepoznajo simptome depresije, vključno s stalno prisotno žalostjo, razdražljivostjo, socialnim umikom in spremembami v spanju ali apetitu. Zgodnja diagnoza in ukrepanje sta ključnega pomena za učinkovito zdravljenje in preprečevanje poslabšanja stanja ter ponavljajočih se epizod. Zdravljenje, ki zajema kognitivno-vedenjsko terapijo, interpersonalno psihoterapijo, tehnike čuječnosti in uvedbo psihofarmakoterapije, se je izkazalo za učinkovito pri zdravljenju depresije pri mladih. Poleg tega

lahko spodbujanje zdravih življenjskih navad pomaga zmanjšati tveganje za depresijo pri otrocih in mladostnikih. Z večjo ozaveščenostjo in razumevanjem depresije pri mladih si lahko prizadevamo za izboljšanje rezultatov duševnega zdravja te ranljive populacije.

10 LITERATURA

1. Rey JM, Bella-Awusah TT, Jing L. Depression in children and adolescents. In Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2015.
2. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Bhatia SK, Bhatia SC. Childhood and adolescent depression. *Am Fam Physician*. 2007 Jan 1;75(1):73-80, 83-4.
4. Drobnič Radobuljac M, Pregelj P, editors. Zbrana poglavja iz otroške in mladostniške psihiatrije. Del 3, Nevrorazvojne motnje, motnje hranjenja, čustvene, anksiozne in vedenjske motnje, tiki. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za psihiatrijo; 2018: 84-94.
5. Pregelj P et al. Psihiatrija. Ljubljana: Psihiatrična klinika; 013: 15-6.
6. Kuan L, Guibao Z, Yan X, Jiayu G, Quiuling C, Shouxia X, Junyan W. Risk of Suicidal Behaviors and Antidepressant Exposure Among Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front. in Psychiatry*. 26 May 2022. Sec. Child and Adolescent Psychiatry. Vol. 13.
7. Van Voorhees BW, Paunesku D, Kuwabara SA, Basu A, Gollan J, Hankin BL, Melkonian S, Reinecke M. Protective and vulnerability factors predicting new-onset depressive episode in a representative of U.S. adolescents. *J Adolesc Health*. 2008 Jun;42(6):605-16.

BREŽŠIVNA SKRB PRI BOLNIKI Z DEPRESIJO

SEAMLESS CARE IN PATIENTS SUFFERING FROM DEPRESSION

AVTORICA / AUTHOR:

Sandra Pehan, mag. farm., spec.

*Univerzitetna Psihiatrična Klinika Ljubljana, Lekarna,
Chengdujska 45, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sandra.pehan@psih-klinika.si

1 UVOD

Prehode bolnikov med ravnmi zdravstvenega sistema že dolgo prepoznavamo kot kritično točko v procesu kontinuiranega zdravljenja bolnikov. Prekinjena oskrba bolnika z zdravili in slabo poznavanje (ne)namernih sprememb oz. neskladij v terapiji in razlogov zanje lahko vodi v težave, povezane z zdravili, in posledično v negativne izide zdravljenja. Za namen zagotavljanja varnih prehodov so se razvile različne aktivnosti brezšivne skrbi, vsem pa je skupna multidisciplinarnost različnih zdravstvenih profilov. Kot pomemben člen pri tem procesu je kot strokovnjak za zdravila prepoznan tudi farmacevt (1–6).

POVZETEK

Prehodi bolnikov med različnimi ravnmi zdravstvenega sistema so kritični za nastanek težav, povezanih z zdravili. Z letošnjim letom smo v Sloveniji pričeli sistemsko uvajati aktivnosti brezšivne skrbi s ciljem zagotavljanja večje kakovosti in varnosti pacientovega zdravljenja z zdravili ob prehajanju med primarno, sekundarno in terciarno ravno zdravljenja. Zaradi narave duševne bolezni, še vedno prisotne stigmatizacije in vprašljive adherence pri zdravljenju so bolniki z depresijo ena izmed skupin bolnikov, pri katerih lahko storitve brezšivne skrbi pomembno izboljšajo terapevtske izide.

KLJUČNE BESEDE:

adherenca, brezšivna skrb, depresija, prehodi med ravnmi, psihoedukacija

ABSTRACT

Transitions of patients between different levels of the health system are critical to the emergence of drug-related problems. Seamless care activities have started to be implemented systematically in Slovenia from the beginning of this year, aiming to ensure greater quality and safety of the patient's medication management when transitioning between primary, secondary and tertiary medical settings. Due to the nature of the mental illness, the still-present stigma and questionable adherence to treatment, patients suffering from depression could benefit from seamless care services.

KEY WORDS:

adherenca, depression, psychoeducation, seamless care, transition care

2 BREŽŠIVNA SKRB V SLOVENIJI

Posamezne aktivnosti brezšivne skrbi so se v omejenem obsegu začele izvajati že pred leti (4, 7). Pravno se je področje uredilo z Zakonom o lekarniški dejavnosti (ZDL-1, 2017) (8) in za bolnišnice s Pravilnikom o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni (Pravilnik) (9). S Splošnim dogovorom z Zavodom za zdravstveno zavarovanje



vanje Slovenije (ZZZS) za leto 2023 (10) se je delno uredilo tudi financiranje izvajalcev.

Začetek izvajanja brezšivne skrbi so z januarjem 2023 prevzele bolnišnice v omejenem obsegu na bolnikih, pri katerih so prepoznale večje tveganje za slabe izide zdravljenja ob prehodnih zdravstvenih ravni. V nadaljevanju je predvideno stopenjsko vključevanje drugih nivojev za sklenitev kroga brezšivne skrbi, širitev obsega storitev ter razvoj storitve s sodelavci na vseh ravneh ter s tem vključitev vseh ključnih deležnikov (Ministrstvo za zdravje, ZZZS, lekarne na primarnem nivoju, specialistične ambulante itd.) pa je predviden v prihodnjih letih.

Aktivnosti brezšivne skrbi, ki jih po Pravilniku (9) farmacevti v bolnišnicah izvajajo, so:

- pregled terapije z zdravili in drugimi izdelki, ki jih je bolnik prejemal pred sprejemom v bolnišnico,
- usklajevanje zdravljenja z zdravili (UZZ) ob sprejemu v bolnišnično zdravljenje ter ob odpustu iz bolnišnice,
- izdelava farmakoterapijskega poročila (FP) z vsemi relevantnimi spremembami v terapiji glede na terapijo pred sprejemom in z razlogi za spremembe, s seznamom vseh izdanih zdravil ob odpustu in s planom za preskrbo z zdravili, ki jih na primarni ravni ni moč pridobiti, in je del odpustne dokumentacije,
- izdelava osebne kartice zdravil (OKZ) z vsemi relevantnimi podatki za bolnika,
- izdaja zdravil v količini za varen prehod med zdravstvenimi ravni (predvsem na novo uvedena zdravila, zdravila, ki jih ni moč pridobiti v lekarni na primarni ravni),
- svetovanje bolniku oz. svojcem ob izdaji zdravil.

3 BREŽŠIVNA SKRIB PRI BOLNIKU Z DEPRESIJO

Depresija je pogosta bolezen, ki se lahko pojavi v vseh življenjskih obdobjih. Lahko se pojavi samostojno ali kot posledica drugih bolezni, npr. pri bolnikih z rakom, internističnih bolnikih, kot posledica travme, izgube bližnjega itd. Zanj je značilen širok spekter različnih težav, tako psihičnih kot somatskih, zato jo pogosto težko prepoznamo. Ne-prepoznana ali prepozno prepoznana depresija lahko vodi bolnika v samomor (11, 12).

Vključevanje bolnikov z depresijo v brezšivno skrb je smiselno, saj imajo zaradi narave in dojemanja bolezni večje tveganje za slabše izide zdravljenja (13). Aktivnosti brezšivne skrbi pri bolniku z depresijo se po naših izkušnjah v osnovi

ALI STE VEDELI?

- Brežšivna skrb pri bolnikih z depresijo je v osnovi enaka kot pri ostalih bolnikih.
- V ospredju so izzivi, kot so aderenza, stigmatizacija in pogoste spremembe v terapiji s hospitalizacijami.
- Za optimalen učinek brezšivne skrbi je potrebno kontinuirano sodelovanje na vseh ravneh zdravstvenega sistema, najbolje s kombinacijo različnih intervencij.

ne razlikujejo od aktivnosti brezšivne skrbi pri ostalih psihiatričnih ali somatskih bolnikih, v ospredju pa so izzivi, kot so še vedno prisotna stigmatizacija, slabša aderenza, pogostejše hospitalizacije in spremembe terapije ter ne-nazadnje tudi pravočasna preskrba z zdravili.

3.1 REHOSPITALIZACIJE

Farmacevti imajo lahko z intervencijami v okviru brezšivne skrbi pomembno vlogo pri preprečevanju rehospitalizacij (14). Rehospitalizacije v 30 dneh po odpustu namreč predstavljajo 20 % vseh hospitalizacij (13). Od tega naj bi bilo približno 21 % rehospitalizacij posledica z zdravili povezanih neželenih dogodkov, 69 % pa naj bi se jih dalo preprečiti (15). Vzroki neželenih dogodkov so običajno posledica namernih sprememb v terapiji, kadar bolnik z njimi ni ustrezno seznanjen, jih ne razume ali informacije niso ustrezno predane med zdravstvenimi ravni. Del vzrokov predstavljajo tudi nenamerne spremembe ali neskladja in aderenza pri zdravljenju z zdravili (16–20).

V primerjavi s izvajanjem enega samega tipa intervencije so se za učinkovitejše izkazale kombinacije različnih intervencij, npr. pregled zdravil, usklajevanje zdravljenja z zdravili, edukacija bolnika in prenos informacij med zdravstvenimi ravni, ponekod tudi izobraževanje zdravstvenega osebja in spremljanje bolnika v obdobju po uvedbi zdravila (*follow-up*). Za optimalen učinek naj bi intervencije izvajali na vseh ravneh zdravstvenega sistema kontinuirano in ne le na eni (npr. le v bolnišnici) (14, 21, 22).

3.2 SPREMEMBE V TERAPIJI

Bolniki z depresijo so zaradi narave bolezni in slabše aderencae podvrženi pogostejšim spremembam terapije in hospitalizacijam. Izziv kontinuirane obravnave ob prehodih med zdravstvenimi ravni zato predstavlja predvsem učinkovito sledenje celotni aktualni terapiji z zdravili in/ali ostalimi

izdelki za samozdravljenje, ki jih bolnik jemlje in lahko vplivajo na predpisano terapijo.

Za pridobivanje točnega seznama zdravil so farmacevti kot strokovnjaki za zdravila in ostale izdelke edinstveno kvalificirani (23). Ob sprejemu v bolnišnico pridobljen seznam zdravil bolnika uskladijo s terapijo v bolnišnici, tudi z vidika medsebojnega učinkovanja (tj. aktivnost usklajevanja zdravljenja z zdravili), ki ji nato sledijo do odpusta, ko ponovno izvedejo usklajevanje zdravljenja z zdravili (20). Ob odpustu pripravijo farmakoterapijsko poročilo z vsemi relevantnimi spremembami in s tem zmanjšajo možnosti za potencialne ali dejanske težave, povezane z zdravili po odpustu, ko npr. zdravnik na primarni ravni ne ve, zakaj je bilo določeno zdravilo ukinjeno (interakcije z novo uvedeno terapijo, neželeni učinki itd.) in ga uvede nazaj. Pomemben del farmakoterapijskega poročila je tudi podajanje indikacij za zdravila, saj imajo zdravila v psihiatriji pogosto več različnih indikacij, pogosteje pa jih tudi predpišejo izven območja indikacije (*off label*) ter v odmerkih, ki so glede na indikacijo prekoračeni.

Težave ob prehodih lahko zmanjšamo tudi z ustrezno edukacijo bolnika o spremembah v terapiji (ukinitev ali uvedba zdravil, spremenjen režim odmerjanja, generična ali terapevtska zamenjava zdravila) in zdravilih, ki jih prejema. Ob tem je pomembno, da je informacija podana jasno in na bolniku razumljiv način tako v ustni kot tudi v pisni obliki (tj. aktivnost izdelave osebne kartice zdravil) (20, 24).

Ob prehodu bolnika na primarno raven podatek o terapiji bolnika ob odpustu v obliki osebne kartice zdravil pridobi tudi farmacevt v lekarni (22). S pomočjo osebne kartice zdravil lahko bolniku ob izdaji zdravil ustrezneje svetuje ter s tem izboljša adherenco bolnika. Ob vključenosti bolnika v brezšivno skrb lahko farmacevt pozorneje spremlja izdaje zdravil (frekvence dvigov, spremembe v terapiji) ter prepozna težave, kot je npr. opuščanje terapije ali nenamerno podvajanje zdravil, in ob tem ustrezno in pravočasno ukrepa.

3.3 STIGMATIZACIJA DEPRESIJE

Bolniki z depresijo imajo pogosto občutek krivde in sramu, zaradi česar so lahko socialno bolj izolirani, težje spregovorijo o svojih težavah in težje poiščejo pomoč (25). Primeren pristop k obravnavi in način komunikacije z bolnikom ima zato pomembno vlogo v zagotavljanju čim bolj optimalnega izida zdravljenja.

Eden izmed izzivov farmacevtov pri obravnavi bolnika z depresijo zaradi stigmatizacije je, kako na ustrezen način podati informacije o namenu uporabe zdravila (indikaciji)

bolniku ter kako to informacijo zapisati na osebno kartico zdravil, ki je nato dostopna tudi vsem zdravstvenim delavcem, ki obravnavajo bolnika.

V naši klinični praksi se je izkazalo za koristno, da indikacijo za zdravilo zapišemo čim bolj na bolniku razumljiv in prijazen način. Tako npr. za duloksetin, eno pogosteje predpisovanih učinkovin, navodilo za uporabo zdravila bolniku razumljivo, a obširno navede in pojasni vse indikacije zdravila, kar lahko bolnika zmede, zato je na osebni kartici zdravil bolj smiselno navesti le bolnikovo indikacijo. Prav tako bi bilo za bolnika manj razumljivo, če bi uporabili način, kot je zapisan v povzetku glavnih značilnosti zdravila, saj je le-ta velikokrat preveč strokoven. Tako v primeru, da je zdravilo predpisano za zdravljenje depresije, na osebno kartico zdravil pod namen uporabe ne zapišemo »antidepresiv«, temveč navedemo »za izboljšanje razpoloženja«. Podobno pri zdravilih za pridruženo anksioznost ne navedemo »anksiolitik« ali »pomirjevalo«, temveč namen uporabe opišemo kot »za lajšanje tesnobe«. S tem po našem mnenju zmanjšamo stigmatizacijo, po izkušnjah pa je tak način tudi dobro sprejet pri bolnikih. Izpis dejanske indikacije zdravila je primeren tudi takrat, ko zdravilo predpišejo izven uradne indikacije (*off-label*), saj je lahko koristna informacija tudi za farmacevta v lekarni na primarni ravni, ki na ta način ustrezno poda informacije bolniku. Bolnik tako dobi od vseh udeležencev enako informacijo, s tem pa se lahko izboljša njegovo zaupanje v zdravilo.

3.4 ADHERENCA IN OPOLNOMOČENJE BOLNIKA Z DEPRESIJO

Bolniki z depresijo pogosto opuščajo jemanje zdravil. Po nekaterih raziskavah naj bi tretjina bolnikov opustila zdravljenje z antidepresivi že po enem mesecu zdravljenja, slaba polovica pa po treh mesecih po uvedbi antidepresiva (25, 26). Razlogi za to so lahko nemotiviranost, strah pred neželenimi učinki in odvisnostjo ali pa so povezani z nezadovoljstvom z obravnavo, s premalo edukacije o bolezni in zdravljenju ter s (pre)zahtevnimi shemami zdravil ob komorbidnosti (27).

Pomemben del pri spodbudi k adherenci je na primeren način in z ustrezno komunikacijo izvedena edukacija bolnika, še posebej ob prvem predpisu zdravil za depresijo. Edukacija vključuje informacije o naravi bolezni, terapevtskih pričakovanih in o zdravilih, ki jih prejema. Te informacije so (28, 29):

- pričakovan nastop učinka zdravila, potek in cilji zdravljenja,
- pomembnost rednega jemanja predpisanih zdravil,



- prepoznavanje težav, povezanih z zdravili, ali znakov poslabšanja bolezni,
- toleranca oz. odvisnost od zdravil,
- vpliv drugih bolezni na zdravljenje depresije in obratno (sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni),
- previdnost pri sočasnem jemanju zdravil brez recepta in prehranskih dopolnil.

Pozitivna vloga farmacevtske intervencije pri izboljšanju adherence bolnikov je bila že večkrat prepoznana na vseh ravneh zdravstvenega sistema (20, 24, 26, 30, 31). Kot strokovnjak za zdravila lahko farmacevt ob prvi izdaji zdravil ter tudi ob naslednjih izdajah z ustreznim svetovanjem opolnomoči bolnika ter ga motivira za nadaljevanje zdravljenja. Ta vloga je še posebej pomembna pri ambulantno zdravljenih bolnikih, ki ob začetku zdravljenja od zdravnika običajno prejmejo manj informacij kot bolniki v času bolnišničnega zdravljenja, prav tako je nadzor ob uvajanju terapije slabši. Bolniki v času bolnišničnega zdravljenja prejmejo več informacij o bolezni in zdravljenju z zdravili, kar je pričakovano, saj so zaradi bivanja v bolnišnici daljši čas v stiku z zdravstvenimi delavci. V tem času so tudi pod zdravniškim nadzorom, začetne težave, ki se lahko pojavijo ob uvajanju specifičnega zdravljenja (neželeni učinki, neodzivnost na terapijo itd.), pa so hitro prepoznane in obravnavane (28).

K adherenci bolnika pripomorejo tudi intervencije farmacevta ob polifarmakoterapiji. Klinični farmacevt lahko s svojim znanjem o zdravilih in bolezni predlaga optimizacijo celotne terapije z namenom poenostavitve na raven, ki bo za bolnika še obvladljiva. S pravočasnim prepoznavanjem potencialnih ali dejanskih interakcij med zdravili ter med zdravili in hrano ali s prilagoditvijo režima jemanja zdravil lahko zmanjša pojav neželenih učinkov, ki bi bolnika odvrnili od jemanja zdravil (11, 28, 32, 33).

3.5 PRESKRBA Z ZDRAVILI

Pravočasna oskrba z zdravili je pomembna za uspešnost zdravljenja in tudi za vzdrževanje adherence, saj lahko vmesne prekinitve zdravljenja bolnike z depresijo še dodatno spodbudijo k opuščanju zdravil. V praksi se težave največkrat pojavljajo ob pomanjkanju zaloga v lekarnah bodisi zaradi nedobavljivosti zdravil bodisi zaradi manjših potreb po določenem zdravilu v okolišju lekarne. Večji problem so petki popoldan in konci tedna, ko lekarne nimajo več možnosti zdravilo naročiti (2).

Eden večjih doprinosov brezšivne skrbi k rešitvi problema je oskrba bolnika z minimalno zalogo zdravil ob odpustu iz bolnišnice. Farmacevti v bolnišnicah imajo ob tem tudi

možnost, da zdravnike vnaprej opozorijo na morebitno nedobavljivost zdravil na primarni ravni in s tem omogočijo pravočasno prilagoditev terapije. Prav tako lahko bolnike opozorijo na zdravila, ki niso dobavljiva v lekarnah na primarnem nivoju in jim ob tem predajo plan oskrbe z njimi.

4 SKLEP

Bolniki z depresijo so zaradi narave bolezni in dojemanja le-te pogosto podvrženi spremembam v terapiji in hospitalizacijam, zato je njihova vključitev v brezšivno skrb smiselna in potrebna. Neprekinjena obravnava bolnikov z ustreznim prenosom informacij o zdravljenju in zdravilih ter pravočasna oskrba z zdravili sta namreč ključni za varno prehajanje med ravnmi zdravstvenega sistema. Kot pomemben člen je v tem procesu kot strokovnjak za zdravila prepoznan tudi farmacevt, ki lahko z opisanimi intervencijami v okviru brezšivne skrbi pripomore k izboljšanju terapevtskih izidov. Za optimalen učinek brezšivne skrbi za bolnika z depresijo je potrebno kontinuirano sodelovanje na vseh ravneh zdravstvenega sistema, najbolje s kombinacijo različnih intervencij. Ker pa v Sloveniji brezšivno skrb šele uvajamo in jo trenutno izvajamo v omejenem obsegu, si želimo čim prejšnje razširitve aktivnosti tudi na ostale ravni zdravstvenega sistema.

5 LITERATURA

1. Žerovnik Ž, Čebren Lipovec N, Locatelli I, Kos M. Brežšivna skrb pri zdravljenju z zdravili v Sloveniji. *Farm Vest* 2018;69:211-8.
2. Čufar A. Brežšivna skrb za bolnike pri prehodu iz bolnišnice v domače okolje. 14. Schrottovi dnevi. *Med Razgl* 2011;50:S1:19-25.
3. Knez L, Šuškovič S, Režonja R, Laaksonen R, Mrhar A. The need for medication reconciliation: a cross-sectional observational study in adult patients. *Respir Med.* 2011;105 (Suppl 1):60-6.
4. Knez L. Usklajevanje zdravljenja z zdravili ob prehodu bolnikov med različnimi ravnmi zdravstvene oskrbe. *Golniški simpozij 2013: Klinična farmacija: usklajevanje zdravljenja z zdravili;* 2014;38.
5. Pehan S. Spremembe terapije in težave povezane z zdravili ob prvem obisku v lekarni po odpustu iz bolnišnice in po obisku specialista. *Specialistična naloga iz klinične farmacije.* Ljubljana, 2019.

6. Ensing HT, Stuijt CCM, van den Bemt BJF, van Dooren A, Karapinar-Çarkit F, Koster ES, et al. Identifying the optimal role for pharmacists in care transitions: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(8):614-3.
7. Petrica D. Uvedba operativnega postopka za izvajanje storitev klinične farmacije na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Soča. Specialistična naloga. Lekarniška zbornica Slovenije; 2016.
8. Zakon o lekarniški dejavnosti. Uradni list Republike Slovenije, št. 85/2016 z dne 28. 12. 2016: 12731-12750. [cited 2023 February 14]. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-listrs/vsebina/2016-01-3687/zakon-o-lekarniski-dejavnost-ti-zid-1/25>.
9. Pravilnik o izvajanju storitev lekarniške dejavnosti v bolnišnični lekarni. Uradni list Republike Slovenije, št. 28/2018 z dne 20. 4. 2018: 4209-4213. [cited 2023 February 14]. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2018-01-1243?sop=2018-01-1243>
10. Uredba o programih storitev obveznega zdravstvenega zavarovanja, zmogljivostih, potrebnih za njegovo izvajanje, in obsegu sredstev za leto 2023. Uradni list Republike Slovenije, št. 8/2023 z dne 23. 1. 2023: 319-90. [cited 2023 February 20]. Available from: https://www.uradni-list.si/_pdf/2023/Ur/u2023008.pdf
11. Plesničar Kores B, Osnove psihofarmakoterapije. 1. izdaja, Maribor, Medicinska fakulteta 2007.
12. Tršinar M. Bolniki z motnjami razpoloženja v lekarni. *Farm vest* 2006;57(3):212-216.
13. Tillman F 3rd, Greenberg J, Liu I, Khalid S, McGuire N, Harris SC. Assessment of pharmacy-driven transitional interventions in hospitalized patients with psychiatric disorders. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020 Jan-Feb;60(1):22-30.
14. Ravn-Nielsen LV, Duckert ML, Lund ML, Henriksen JP, Nielsen ML, Eriksen CS et al. Effect of an In-Hospital Multifaceted Clinical Pharmacist Intervention on the Risk of Readmission: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018 Mar 1;178(3):375-382.
15. El Morabet N, Uitvlugt EB, van den Bemt BJF, van den Bemt PMLA, Janssen MJA, Karapinar-Çarkit F. Prevalence and preventability of drug-related hospital readmissions: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:602-608.
16. Eibergen L, Janssen MJA, Blom L, Karapinar-Çarkit F. Informational needs and recall of in-hospital medication changes of recently discharged patients. *Res Soc Admin Pharm.* 2018;14:146-152.
17. Uitvlugt EB, Siegert CEH, Janssen MJA, Nijpels G, Karapinar-Çarkit F. Completeness of medication-related information in discharge letters and post-discharge general practitioner overviews. *Int J Clin Pharm-Net.* 2015;37:1206-1212.
18. Chapman SCE, Horne R. Medication nonadherence and psychiatry. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:446-452.
19. Horwitz LI, Moriarty JP, Chen C, et al: Quality of discharge practices and patient understanding at an academic medical center. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1715-1722.
20. Karapinar-Çarkit F, Borgsteede SD, Janssen MJA, Mak M, Yildirim N, Siegert CEH et al. The effect of a pharmaceutical transitional care program on rehospitalisations in internal medicine patients: an interrupted-time-series study. *BMC Health Serv Res.* 2019 Oct 21;19(1):717.
21. Dautzenberg L, Bretagne L, Koek HL, Tsokani S, Zevgiti S, Rodondi N et al. Medication review interventions to reduce hospital readmissions in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2021 Jun;69(6):1646-1658.
22. En-Nasery-de Heer S, Uitvlugt EB, Bet PM, van den Bemt BJF, Alai A, van den Bemt PMLA, et al. Implementation of a pharmacist-led transitional pharmaceutical care programme: Process evaluation of Medication Actions to Reduce hospital admissions through a collaboration between Community and Hospital pharmacists (MARCh). *J Clin Pharm Ther.* 2022 Jul;47(7):1049-1069.
23. Walker PC, Bernstein SJ, Jones JN, Piersma J, Kim HW, Regal RE et al. Impact of a pharmacist-facilitated hospital discharge program: a quasi-experimental study. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 23;169(21):2003-10.
24. Readdean KC, Heuer AJ, Scott Parrott J. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2018 Apr;14(4):321-331.
25. Kuklec V. Stigmatizacija pacientov z različnimi diagnozami s strani zaposlenih v zdravstveni negi. In: *Obzornik zdravstvene nege* 2010;44(3):195-201.
26. Chong WW, Aslani P, Chen TF. Adherence to antidepressant medications: an evaluation of community pharmacists' counseling practices. [cited 2023 February 18]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986631>.
27. Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant Adherence: Are Patients Taking Their Medications?. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9(5-6):41-46.
28. Kadilnik M. Oblikovanje protokolov za farmacevtsko obravnavo različnih pacientov z depresijo in anksioznostjo v javni lekarni na osnovi raziskave med pacienti, zdravniki in farmacevti. Specialistična naloga iz klinične farmacije. Ljubljana, 2018.
29. Hahn SR. Adherence to antidepressant medication: patient-centered shared decision making communication to improve adherence. *CNS Spectr.* 2009 Dec;14(12 Suppl 14):6-9.
30. Phatak A, Prusi R, Ward B, Hansen LO, Williams MV, Vetter E et al. Impact of pharmacist involvement in the transitional care of high-risk patients through medication reconciliation, medication education, and postdischarge call-backs (IPITCH Study). *J Hosp Med.* 2016 Jan;11(1):39-44.
31. Dell'Osso B. et al. How to improve adherence to antidepressant treatments in patients with major depression: a psychoeducational consensus checklist. *Ann Gen Psychiatry.* 2020;19:61.
32. Linnebur A.S. et al. Patient-level Medication Regimen Complexity in Older Adults With Depression. *Original Research. Clinical Therapeutics.* 2014;36 (11):1538-1546.
33. Tršinar M, Prepoznavanje in obravnava najpogostejših neželenih učinkov zdravil za zdravljenje duševnih motenj. In: Prepoznavanje in zdravljenje duševnih motenj in bolezni. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2018. *Lekarniška zbornica Slovenije;* 2018: 101-110.



CELOSTNA OBRAVNAVA DEPRESIJE

DEPRESSION – THE HOLISTIC TREATMENT APPROACH

AVTORICA / AUTHOR:

prof. dr. Vesna Švab, spec. psih.^{1,2}

¹ Center za duševno zdravje Logatec,
Zdravstveni dom Logatec

² Nacionalni inštitut za javno zdravje;
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: vesna.svab@mef.uni-lj.si

1 SMERNICE

Smernice NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) za obravnavo depresije se že v uvodu posebej ozirajo na varovanje človekovih pravic oseb z depresijo in opozarjajo, da lahko stigma in diskriminacija poslabšata to bolezen ter da je za njeno zdravljenje ključno, da pacientom zagotovimo varnost, zaupnost in spoštljiv odnos v vseh okoljih, kjer jih obravnavamo. Paciente je treba pri obravnavi depresije ustrezno informirati tudi z ustreznimi informacijskimi gradivi ter opozoriti na komunikacijske veščine, ki jih je potrebno poznati ob obravnavi depresivnih pacientov. Te komunikacijske veščine bi morale veljati za vse službe na področju zdravstvenega in socialnega varstva, vendar v smernicah tudi posebej opozarjajo na to, da je uspešna obravnava pacientov tesno povezana z ena-

POVZETEK

Predstavitvi domačih in mednarodnih smernic za zdravljenje depresivnih motenj bo v članku sledil epidemiološki pregled področja, s poudarkom na vplivu epidemije covid-19 na pojavnost depresije. Osvetlili bomo obseg in kakovost zagotavljanja pomoči z vidika človekovih pravic in diskriminacije nekaterih ranljivih skupin, posebej starostnikov, v času epidemije covid-19. Predstavljen bo model celostne obravnave, kot ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija v svojih smernicah iz 2021 in 2022, ki upoštevajo tudi izkušnje iz te epidemije.

KLJUČNE BESEDE:

človekove pravice, depresija pri odraslih, pandemija, smernice

ABSTRACT

Slovenian and international guidelines (NICE) about the treatment of depression are presented in the article, followed by epidemiological data about depression, especially about the incidence in the COVID-19 pandemic. Service provision is presented, especially regarding vulnerable population, among them the elderly in the time of the epidemics. The holistic approach is also described, as recommended by the World Health Organization in the 2021 and 2022 guidelines, being influenced by the COVID-19 pandemic on the mental health of the population.

KEY WORDS:

depression in adults, human rights, guidelines, pandemics

kopravnim in skupnim odločanjem s pacientom in ne mimo njega/nje (*shared decision-making*) (1, 2).

Že dve desetletji veljajo tudi priporočila, da je v vseh primerih, kjer je to mogoče, potrebno oblikovati in pripraviti zaveznitvo s pacientom glede odločitev o zdravljenju, preden pride do hudega poslabšanja stanja. Predlagajo torej vnaprej napisan dokument, ki govori o tem, kakšne so najprimernejše oblike pomoči v primeru poslabšanja stanja. Takšne vnaprejšnje izjave je najbolje oblikovati v okviru načrtovanja obravnave pri ponavljajočih se depresivnih motnjah (*advanced directive and statement*). Med pacientom in strokovnjaki povezan načrt obravnave kaže na možnost

pomembnega kliničnega učinka, čeprav področje potrebuje še nadaljnje raziskovanje (3).

Povzetek prenovljenih smernic (2) je, da je pri blagih oblikah depresije, torej tistih, ki ne povzročajo manjših zmožnosti (invalidnosti) in se ne kažejo z zmanjšanimi funkcionalnimi zmožnostmi, zadostuje uporaba tehnik samopomoči in medsebojne pomoči, kot so čuječnost, meditacija in svetovanje. Priporoča se zdravljenje po vse višjih korakih (*stepped care*), kar pomeni, da uporabljamo različne, najprej najmanj intruzivne (vsiljene) in najmanj intenzivne oblike pomoči. Če to ne zadostuje, uporabimo bolj intenzivne oblike zdravljenja. Nizkointenzivne oblike zdravljenja so npr. podpora, napotitev k drugim strokovnjakom, ki so usposobljeni za nezdravstvene oblike pomoči, izobraževanje o bolezni in spremljanje. Bolj intenzivne oblike so psihosocialne intervencije in zdravljenje z zdravili. Hude oblike depresije, ki niso odgovorile na prejšnje posege, pa lahko reagirajo na bolj intenzivne ter kompleksne psihoterapevtske metode, zdravila in kombinirana zdravljenja.

Med psihoterapijami se še vedno priporoča vedenjsko kognitivne pristope (uravnavanje motenj razpoloženja z razumskim odločanjem in vedenjskimi spremembami, ki so posledica teh odločitev, torej spreminjanje nefunkcionalnih miselnih shem in vedenj) ter skupinska vedenjska aktivacija in interpersonalna terapija.

Najbolj intenzivne metode zdravljenja uporabimo pri kroničnih in psihotičnih depresivnih stanjih, kjer poleg farmakološkega zdravljenja uporabljamo tudi intenzivno psihoterapevtsko zdravljenje, v hujših primerih v bolnišnici. Uporabimo lahko tudi elektrokonvulzivno terapijo. V slovenske smernice je vključena tudi pojavljajoča se transkranična magnetna stimulacija, ki jo uporabljamo predvsem v raziskovalne namene, medtem ko intrakranialne magnetne vagalne stimulacije ne uporabljamo.

Zdravljenje z zdravili naj bi bilo po smernicah previdno. Priporočila, da se zdravljenje začne s selektivnimi zaviralci privzema serotonina, še vedno veljajo. V primeru, da so bili pri pacientu v preteklosti učinkoviti drugi antidepresivi, kot so zaviralci privzema serotonina in noradrenalina ali druge vrste, lahko uporabimo tudi te. Učinek antidepresivov se večinoma pričakuje po štirih tednih, ko ponovno preverjamo stanje.

Antidepresivna zdravila začnemo, razen v primeru dolgotrajne in hude depresije s samomorilno ogroženostjo, po šestih mesecih zmanjševati, ker imajo lahko neželene učinke, kot sta čustvenao distanciranje in otopelost, in ker ukinitvev lahko povzročata abstinenčne simptome. Pacientom pomagamo pri opuščanju z navodili o postopnem zmanjševanju odmerka in jim ponudimo ustrezne priročnike.

V aprilu 2022 je NICE kot dodatek smernicam, ki sicer ne zajemajo opozorila o adiktivnih lastnostih, priložila publikacijo o varnem predpisovanju glede na možnosti za odtegnitvene probleme in simptome (4) in se nanašajo predvsem na postopno ukinjanje zdravil in zadostno informiranje o problemu.

2 EPIDEMIOLOGIJA

Pogostost depresivnih stanj je visoka, najpogostejša je v starosti, ko doseže po ocenah 5,7 % populacije, v zgodnejših življenjskih obdobjih pa je nekoliko redkejša. Skoraj dvakrat pogosteje se v našem kulturnem okolju pojavlja pri ženskah kot pri moških (5). V času epidemije covid-19 je pogostost depresije v razvitem svetu narasla, po nekaterih podatkih skoraj za četrtno, najbolj pogosto med mladimi in ženskami (6). Epidemija pa je imela negativen vpliv tudi na duševno zdravje starejših, ki so se sicer izkazali za bolj odporne, kar se tiče posledic izolacij in drugih prikrajšanosti, kot druge starostne skupine (7). Izkazalo se je, da so bili starejši že v 2020 hitro v javnosti prepoznani kot skupina, ki je zelo ogrožena glede okužbe, kar je vodilo k napredujočem izločanju iz družbenega življenja in s tem povezano tudi večjo pogostost depresije pri tej populaciji (8). Poročila Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) glede dostopa do služb v času epidemije govorijo o zelo zmanjšanem obsegu pomoči v 90 % držav, čeprav je v tem času prišlo tudi do pomembnega porasta pomoči na daljavo (9).

Depresivne motnje so dokazano močno povezane s socialno-ekonomskim statusom ljudi, kar je razvidno iz raziskav na različnih območjih z različnimi ekonomskimi kazalci (10). Večja neenakost in revščina ter izključenost so vzročno povezani s pogostostjo in težo duševnih motenj nasploh, tudi s pogostostjo depresije.

3 POSLEDICE COVID-19

Pogostost duševnih motenj se je pri nekaterih skupinah povečala v času epidemije covid-19, predvsem so porasle anksiozne in depresivne motnje pri mladih ljudeh, kar se je



zgodilo prvič v času merjenja pogostosti duševnih motenj, to je v zadnjih 30 letih (11). To je posledica različnih dejavnikov, med njimi posledic karantene, negotovosti in strahu pred boleznijo.

Po izkušnjah s covid-19 je Svetovna zdravstvena organizacija izdelala dve skupini priporočil, prvo glede obravnave v skupnosti (12) in drugo o duševnem zdravju 2022 (13).

Obe priporočili poudarjata pomen celostne in interdisciplinarne obravnave ljudi z duševnimi motnjami, ki naj se izvaja v največji možni meri v skupnosti. Epidemija covid-19 je razgalila tudi vrzeli v sistemih pomoči ljudem z duševnimi motnjami (8) in premajhno povezanost ter sodelovanje zdravstvenih in socialnih služb pri obvladovanju duševnih motenj. Glede tega, kateri so nujni ukrepi za izboljšanje stanja na tem področju v Sloveniji, smo opravili široko posvetovanje – raziskavo Delphi (14). Pokazala je na prioritete ukrepe, ki so se sicer v manjši meri upoštevali tudi pri pripravi akcijskega načrta na področju duševnega zdravja. Raziskava je pokazala, da so prednostna področja glede ukrepov na področju duševnega zdravja ocenjena podobno kot v poročilih Svetovne zdravstvene organizacije. To pomeni, da je potrebno na področju duševnega zdravja zagotoviti široko povezano mrežo socialnih in zdravstvenih služb, ki naj bodo dobro (hitro) dostopne in v skladu s potrebami ljudi. Te so različne ne le glede na njihovo zdravstveno stanje, temveč tudi glede na življenjske okoliščine, v katerih živijo.

4 SKLEP

Obravnava depresije je celostna, kadar je interdisciplinarna in upošteva poleg značilnosti bolezni tudi socialne in življenjske okoliščine, v katerih ljudje živijo, njihove psihološke značilnosti in njihovo telesno zdravstveno stanje. Celostna obravnava zahteva mrežo povezanih zdravstvenih in socialnih služb, da lahko odgovorijo na potrebe ljudi, ki trpijo zaradi depresivnih in drugih motenj.

5 LITERATURA

1. Novak Šarotar B. Smernice za zdravljenje depresivne motnje. Združenje psihiatrov 2021 Ljubljana 2022.

2. NICE guideline. Depression in adults: treatment and management [Internet]. 2022 June 29. [Cited 2023 February 10th]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng222.
3. Légaré F, Ratté S, Stacey D, Kryworuchko J, Gravel K, Graham ID, Turcotte S. Interventions for improving the adoption of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5): Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9.
4. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng215/chapter/Recommendations#supporting-people-taking-a-dependence-forming-medicine-or-antidepressant>
5. WHO. Depression. Geneva. [Internet] 2021 September 13. [Cited 2023 February 10]. Available from: [Depression \(who.int\)](http://depression.who.int).
6. The Institute for Health Metrics and Evaluation. New Global Burden of Disease analyses show depression and anxiety among the top causes of health loss worldwide, and a significant increase due to the COVID-19 pandemic. [Internet] 2021 October 8. [Cited 2023 February 10]. Available from: [New Global Burden of Disease analyses show depression and anxiety among the top causes of health loss worldwide, and a significant increase due to the COVID-19 pandemic | Institute for Health Metrics and Evaluation \(healthdata.org\)](http://New Global Burden of Disease analyses show depression and anxiety among the top causes of health loss worldwide, and a significant increase due to the COVID-19 pandemic | Institute for Health Metrics and Evaluation (healthdata.org))
7. Vahia IV, Jeste DV, Reynolds CF 3rd. Older Adults and the Mental Health Effects of COVID-19. *JAMA.* 2020 Dec 8;324(22):2253-4.
8. Cosco TD, Fortuna K, Wister A, Riadi I, Wagner K, Sixsmith A. COVID-19, Social Isolation, and Mental Health Among Older Adults: A Digital Catch-22. *J Med Internet Res.* 2021 May 6;23(5).
9. World Health Organization (WHO). The impact of COVID-19 on mental, neurological and substance use services: results of a rapid assessment. Geneva. 2020.
10. Evans-Lacko S, Courtin E, Fiorillo A, Švab V. The state of the art in European research on reducing social exclusion and stigma related to mental health : a systematic mapping of the literature. *European Psychiatry* 2014;29(6):381-9.
11. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021;398(10312):1700-12.
12. WHO. Guidance and technical packages on community mental health services. Geneva 2021 May 26. [Cited 2023 February 11]. Available from: [Guidance and technical packages on community mental health services \(who.int\)](http://Guidance and technical packages on community mental health services (who.int))
13. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization. 2022. [Cited 2023 February 11]. Available from: [World mental health report: Transforming mental health for all \(who.int\)](http://World mental health report: Transforming mental health for all (who.int)).
14. Makivić I, Švab V, Selak Š. Mental Health Needs Assessment During the COVID-19 Pandemic: Consensus Based on Delphi Study. *Frontiers in Public Health* 2021;9:732539.



MINERALI, VITAMINI in druge izbrane snovi

K^+

Zn^{2+}

Fe^{2+}

Mg^{2+}

Ca^{2+}

Uredniki
Lucija Peterlin Mašič,
Aleš Obreza,
Tomaž Vovk



Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovska družba za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si


KEMOFARMACIJA
a PHOENIX company