



DEPRESIJA

Dr sci. med. Vesna Stefanović
specijalista psihijatrije

SADRŽAJ :

- ❑ definicija
- ❑ klinička slika
- ❑ dijagnostički kriterijumi
- ❑ diferencijalna dijagnoza
- ❑ etiopatogeneza
- ❑ terapija
- ❑ komorbiditeti- mesto sertralina u lečenju

Definicija depresije

- Depresija spada u grupu poremećaja označenih kao poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji) i to tzv. unipolarnih afektivnih poremećaja. Ona se odnosi na osećanje patološki sniženog raspoloženja, koje se motivaciono, kvantitativno i kvalitativno razlikuje od normalne tuge.
- Iako jedna od najranije opisanih bolesti u istoriji medicine, depresija i u modernom dobu predstavlja jedan od najvećih izazova biomedicinskih istraživanja. Uprkos značaju ove problematike i prostoru koji joj se daje, depresija je i dalje često neprepoznata, a samim tim i nelečena.
- Preko 80 odsto osoba sa simptomima kliničke depresije ne prima bilo kakvu terapiju. Sa druge strane, postoji i problem pogrešne kliničke procene i neadekvatne terapije poremećaja raspoloženja.

Ključne činjenice o depresiji (WHO,2017)

Depresija je čest psihijatrijski/mentalni poremećaj koji karakteriše perzistirajuća tuga i gubitak interesovanja za aktivnosti u kojima je ta osoba uobičajeno uživala, udruženo sa nesposobnošću za obavljanje svakodnevnih aktivnosti u trajanju od najmanje dve nedelje. Jedan je od vodećih razloga smanjenja radne sposobnosti i veoma značajno učestvuje u ukupnom broju obolelih ljudi u svetu od svih bolesti.

Depresija je jedno od prioriternih stanja u programu Svetske zdravstvene organizacije (mhGAP). Ovaj program ima za cilj da pomogne državama da podignu nivo usluga koje se pružaju osobama sa mentalnim i neurološkim poremećajima, kao i zloupotrebom psihoaktivnih supstanci putem usluga zdravstvene nege od strane zdravstvenih radnika koji nisu specijalizovani za mentalno zdravlje.

Depresija u pogoršanju može voditi ka suicidu. Skoro 800000 ljudi širom sveta svake godine umire zbog samoubistva (1,4% umrlih u svetu). Samoubistvo je drugi najčešći uzrok smrti u populaciji između 15 -29 godina.

Postoji efektivna terapija za depresiju i kod 70-80% osoba sa depresivnim poremećajem dolazi do značajne redukcije simptoma. Ipak svega 10% obolelih se nalazi u procesu lečenja. Dodatni razlog nepružanju efektivne zaštite je **pogrešna klinička procena i neadekvatna terapija afektivnih poremećaja.**

Klinička slika depresije

- Osnovu kliničke slike depresije čini snažno osećanje bezrazložne tuge ili patološki sniženo raspoloženje kao i /ili gubitak interesovanja u životu.
- Simptomi kao što su smanjena koncentracija i pažnja, smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje, osećaj bezvrednosti, beznada, krivice, kao i nemogućnost doživljavanja sreće i radosti, sumoran i pesimističan pogled na budućnost, umanjuju kod pacijenata funkcionalnost u profesionalnim i socijalnim ulogama.
- Depresivno raspoloženje prate i poremećaji telesnih funkcija kao što su poremećaji spavanja, apetita, gubitak telesne težine, smanjenje libida. Karakteristične su dnevne varijacije raspoloženja uz psihomotornu usporenost ili simptome psihomotorne agitacije.
- Negativne misli i razmišljanja ponekad dostižu nivo depresivnih sumanutih ideja, a uz poremećaje percepcije čine kliničku sliku psihotične depresije.

MKB10 kriterijumi za depresivni poremećaj

- Depresivni poremećaji su u MKB-10 podeljeni na:
 - **depresivnu epizodu** različitog intenziteta i kvaliteta, sa somatskim i psihotičnim simptomima
 - **rekurentni depresivni poremećaj** -najmanje dve depresivne epizode koje razdvaja interval bez simptoma u trajanju od dva meseca
 - **perzistentni depresivni poremećaj**- distimiju.
- Iako su svrstani zajedno u grupu afektivnih poremećaja MKB-10 jasno razdvaja unipolarnu depresivnu epizodu od bipolarne depresivne epizode.
- Neke manifestacije depresije, prema MKB-10, obuhvaćene su grupama: organski mentalni poremećaj (organski depresivni poremećaj) i sa stresom povezani i somatoformni poremećaji, kao i podgrupom drugi anksiozni poremećaji – mešoviti anksiozni i depresivni poremećaj i reakcija na težak stres i podgrupom poremećaji prilagođavanja – kratkotrajna depresivna reakcija, produžena depresivna reakcija i mešovita anksiozna i depresivna reakcija.

MKB10 klasifikacija depresivne epizode

- ❑ F 32- **depresivna epizoda**
- ❑ F32.0 -blaga depresivna epizoda
- ❑ F32.1- umerena depresivna epizoda
- ❑ F32.2- teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma
- ❑ F32.3- teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima
- ❑ F32.8- druge depresivne epizode
- ❑ F32.9-depresivna epizoda, neoznačena

MKB10 klasifikacija rekurentnog depresivnog poremećaja

- ❑ F33.0 **rekurentni depresivni poremećaj** sadašnja epizoda blaga
- ❑ F33.1 rekurentni depresivni poremećaj sadašnja epizoda umerena
- ❑ F33.2 rekurentni depresivni poremećaj sadašnja epizoda teška bez psihotičnih simptoma
- ❑ F33.3 rekurentni depresivni poremećaj sadašnja epizoda teška sa psihotičnim simptomima
- ❑ F33.4 rekurentni depresivni poremećaj sada u remisiji
- ❑ F33.8 drugi rekurentni depresivni poremećaj
- ❑ F33.9 rekurentni depresivni poremećaj neoznačen

- ❑ F 34.1 distimija

DSM5 kriterijumi za depresivnu epizodu

- **A kriterijum** - pet ili više simptoma koji su prisutni tokom iste dve nedelje i predstavljaju promenu u odnosu na prethodno funkcionisanje; i najmanje **jedan od dva krucijalna simptoma**:
 - depresivno raspoloženje i
 - gubitak interesovanja i/ili zadovoljstva.
- Simptomi depresivne epizode su:
 - ❖ - depresivno raspoloženje veći deo dana, skoro svaki dan koje prijavljuje sama osoba ili njegova okolina.
 - ❖ - značajno smanjeno interesovanje ili zadovoljstvo prilikom svih ili skoro svih dnevnih aktivnosti, skoro svaki dan.

DSM5 kriterijumi za depresivnu epizodu

- ❖ - značajan gubitak na težini bez dijete ili značajno povećanje telesne težine (više od 5 % za mesec dana), ili smanjenje ili povećanje apetita skoro svaki dan.
- ❖ - insomnija ili hipersomnija skoro svaki dan.
- ❖ - psihomotorna retardacija ili agitacija skoro svaki dan.
- ❖ - umor ili gubitak energije skoro svaki dan.
- ❖ - osećaj bezvrednosti ili veoma intenzivan i neadekvatan osećaj krivice (koji može biti i na psihotičnom nivou), skoro svaki dan.
- ❖ - smanjena koncentracija, otežano razmišljanje ili neodlučnost, skoro svaki dan.
- ❖ - rekurentne misli o smrti koje prevazilaze sam strah od smrti, rekurentne suicidalne misli i ideje bez specifičnog plana ili sa planom, kao i pokušaj suicida.

DSM5 kriterijumi za depresivnu epizodu

- ❑ **B kriterijum-** simptomi izazivaju klinički značajnu neprijatnost ili poremećaj u funkcionisanju u značajnim oblastima kao što su socijalno funkcionisanje, posao, porodica...
- ❑ **C kriterijum-** epizoda se ne može objasniti drugim medicinskim stanjem ili uzimanjem farmakološki aktivnih supstanci.

D i E kriterijumi su diferencijalno-dijagnostički

- ❑ **D kriterijum-** pojava depresivne epizode ne može biti objašnjena shizoafektivnim poremećajem, shizofrenijom, stanjima nalik shizofreniji, niti drugim psihotičnim poremećajima.
- ❑ **E kriterijum-** nikada nije bilo manične ili hipomanične epizode.

Podela depresije-brza orijentacija u kliničkoj praksi

- ❑ Da li je depresija samostalna ili poremećaj u okviru bipolarnog poremećaja- unipolarna ili bipolarna depresija?
- ❑ Da li postoje psihotični simptomi- nepsihotična i psihotična depresivna epizoda?
- ❑ Da li postoje uobičajeni simptomi depresije- tipična i atipična depresija?
- ❑ Da li postoji suicidalnost?
- ❑ Da li je prva ili ponovljena epizoda- prva depresivna epizoda i rekurentna depresija?
- ❑ Kako je nastala- endogena, reaktivna, organski uslovljena?

Instrumenti objektivizacije težine depresije

- ❑ Hamiltonova skala težine depresivnih simptoma (Hamilton Depression Rating Scale-HAM-D)
- ❑ Bekova skala (Beck Depression Inventory)
- ❑ Montgomeri- Asbergova skala depresije (Montgomery Asberg Depression Rating Scale)
- ❑ Upitnik o zdravlju- upitnik za pacijente (Patient Health Questionnaire-2 PHQ-2)
- ❑ Kolumbija skala za procenu težine suicidalnosti (Columbia Suicide Severity Rating Scale-CSSRS)

Diferencijalna dijagnoza depresije

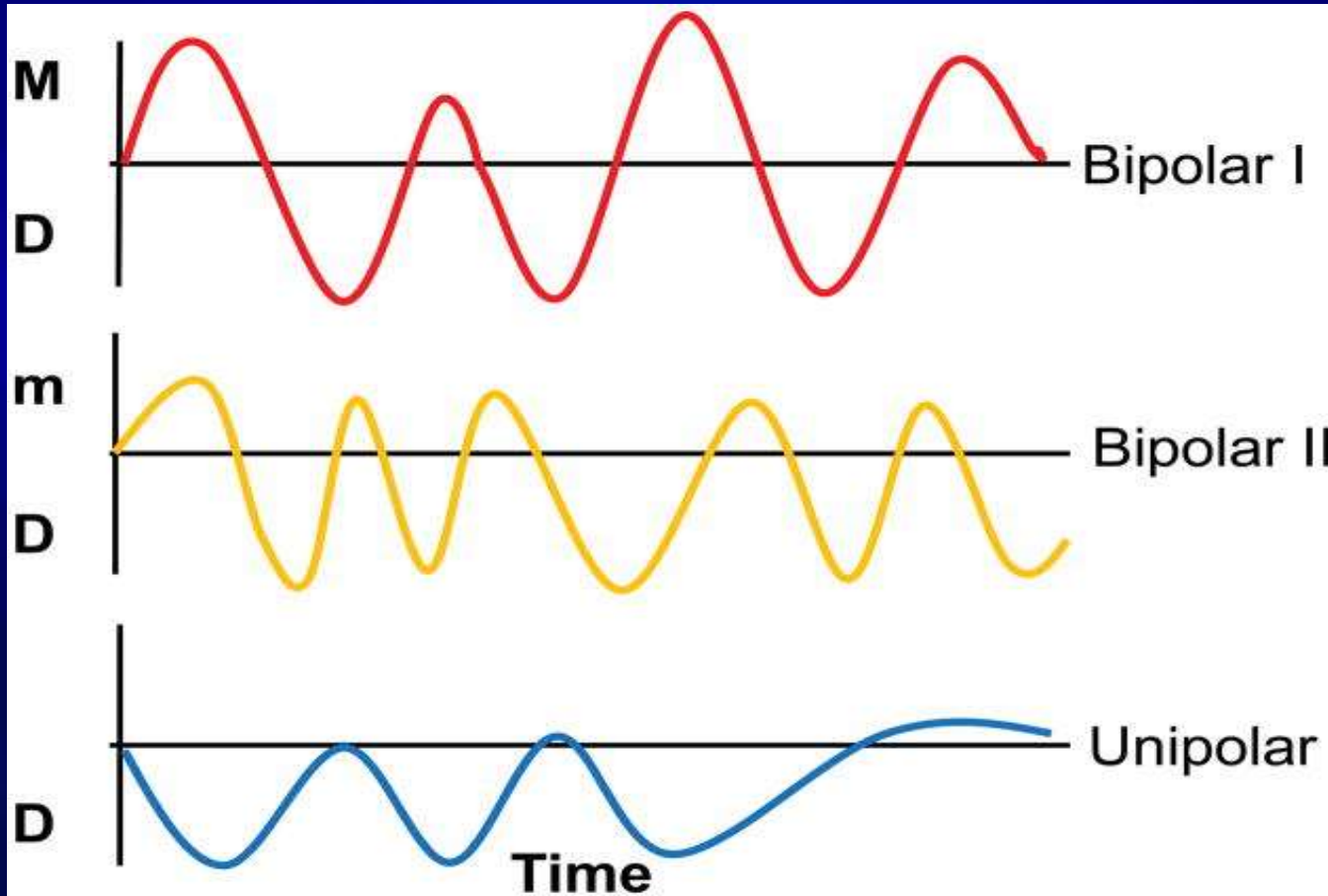
- ❑ **Diferencijalna dijagnoza sa drugim psihijatrijskim oboljenjima - depresivnom fazom bipolarnog I poremećaja, bipolarnim II poremećajem, ciklotimijom, shizoafektivnom psihozom, depresivnim simptomima u shizofreniji, zloupotrebom psihoaktivnih supstanci, poremećajem ličnosti, posttraumatskim stresnim poremećajem, poremećajem prilagođavanja, žalovanjem.**
- ❑ **Diferencijalna dijagnoza sa neurološkim bolestima-**
multipla skleroza, tumori mozga, povrede glave, cerebrovaskulari insulti, demencija.
- ❑ **Diferencijalna dijagnoza sa somatskim oboljenjima:**
kardiovaskularnim , respiratornim , endokrinološkim (Cushingova bolest, Addisonova bolest, hipotireoza, Diabetes mellitus), malignim bolestima, reumatološkim, gastrointenstinalnim, bubrežnim, kožnim bolestima ...

BIPOLARNA DEPRESIJA I ili II (BAP)

je najčešća diferencijalno dijagnostička kategorija u odnosu na unipolarnu depresiju (MD)

- Iako su manija i hipomanija najprepoznatljivije karakteristike BAP-a, **depresija je njegova najčešća klinička prezentacija**.
- Slična fenomenologija sa unipolarnom depresijom (UD)- klinička prezentacija depresije kod BAP ponekad se ne razlikuje od ne-bipolarnog depresivnog pacijenta.
- Terapeut ne uspeva da prepozna prethodne hipomanične simptome ili ih pogrešno interpretira ili pacijent ne prijavljuje simptome hipomanije (ili ih se teško - depresivna pseudodemencija).
- Samo kod 20% pacijenata sa BAP koji dožive depresivnu epizodu, dijagnostikovano je poremećaj u prvoj godini lečenja.
- 31% BAP –depresivna epizoda biva dijagnostikovana kao UD

- ❖ Mnogi pacijenti sa **teraporezistentnom unipolarnom depresijom** mogu imati nedijagnostikovani BAP!



UD i BAP imaju različitu : genetiku, neurobiološku osnovu ,
klinički tok, terapijski protokol i prognozu!

Ključno kliničko pitanje je kako identifikovati pacijente sa
bipolarnim poremećajem medju pacijentima sa simptomima
depresije , da bi im osigurali adekvatan farmakoterapijski
tretman?

**Ne postoji patognomonični biomarker ili klinička
karakteristika!**

Nekoliko demografskih i kliničkih karakteristika su češće kod
pacijenata sa Bipolarnom depresijom nego onih sa UD. :

Mogući indikatori BAP

kod depresivnih pacijenata (više od 5 sledećih karakteristika):

- ✓ „inverzni-atipični“ depresivni simptomi
- ✓ Hipersomnija i/ili povećano dnevno spavanje
- ✓ Hiperfagija i/ili povećanje TT
- ✓ „olovna paraliza“ - umor
- ✓ Psihomotorna retardacija
- ✓ Psihotični simptomi i/ili patološka krivica
- ✓ Afektivna labilnost / manični simptomi, mešovita stanja, osećaj bezvrednosti, anhedonija
- ✓ sezonske promene raspoloženja, depresije tokom zimskih meseci. varijacija dnevnog raspoloženja
- ✓ kognitivno oštećenje
- ✓ komorbidnosti (upotreba supstanci)

Tok bolesti

- ✓ rani početak prve depresije (pre 25 godina)
- ✓ iznenadna pojava
- ✓ više prethodnih epizoda depresije (više od 5 epizoda)
- ✓ višestruke hospitalizacije
- ✓ prethodni pokušaji suicida
- ✓ manični simptomi izazvani antidepressivima
- ✓ rapid cycling
- ✓ postpartalna depresija
- ✓ teraporezistentna depresija
 - ✓ nagli simptomatski oporavak (flight to health) u roku od par dana

Porodična anamneza

- ✓ pozitivan hereditet na BAP

Unipolarna depresija

(prisutni 4 ili više od sledećih karakteristika):

- inicijalna insomnija /redukovano spavanje
- više somatskih simptoma i afektivnih simptoma : anksioznost, agitacija , bes
- smanjen apetit i/ili gubitak težine
- normalan ili povećan nivo aktivnosti
- gubitak energije
- smanjen libido

Tok bolesti

- kasniji početak prve depresije (više od 25 godina)
- dugo trajanje trenutne epizode (duže od 6 meseci)

Porodična anamneza

- negativna porodična anamneza na BAP

Depresivna epizoda sa povišenim suicidalnim rizikom

- Depresija povećava suicidalni rizik za oko 4 puta u odnosu na opštu populaciju, a teška depresivna epizoda čak do 20 puta u odnosu na opštu populaciju. 2/3 svih suicida izvršavaju osobe koje boluju od depresivnog poremećaja.
- Depresivne osobe sa suicidalnim rizikom najčešće se zbrinjavaju hospitalno.

Dodatni faktori suicidalnog rizika u depresivnom poremećaju su:

prisustvo visokog stepena anksioznosti i paničnih napada;

perzistentna i teška insomnija;

osećanja beznadežnosti,

prisustvo psihotičnih simptoma (**diferencijalna dijagnoza** ?- naročito ako psihotični simptomi nisu saglasni raspoloženju, što može dovesti i do neadekvatnog lečenja)

impulsivnost,

zloupotreba psihoaktivnih supstanci,

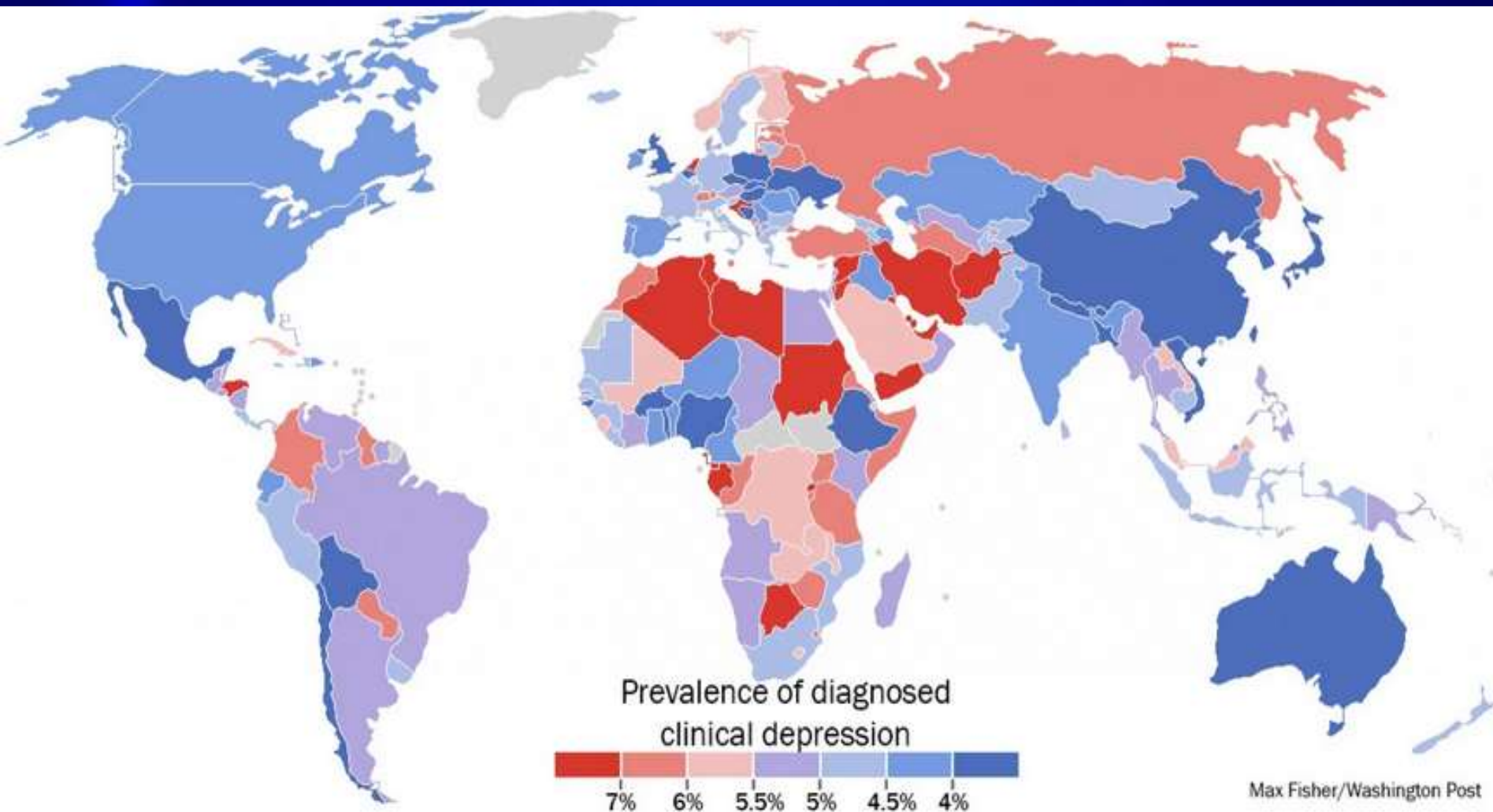
➤ pol i uzrast od 20 do 30 godina i nakon 50 godina života

prethodni pokušaji suicida; porodična anamneza sa suicidima ili pokušajima suicida.

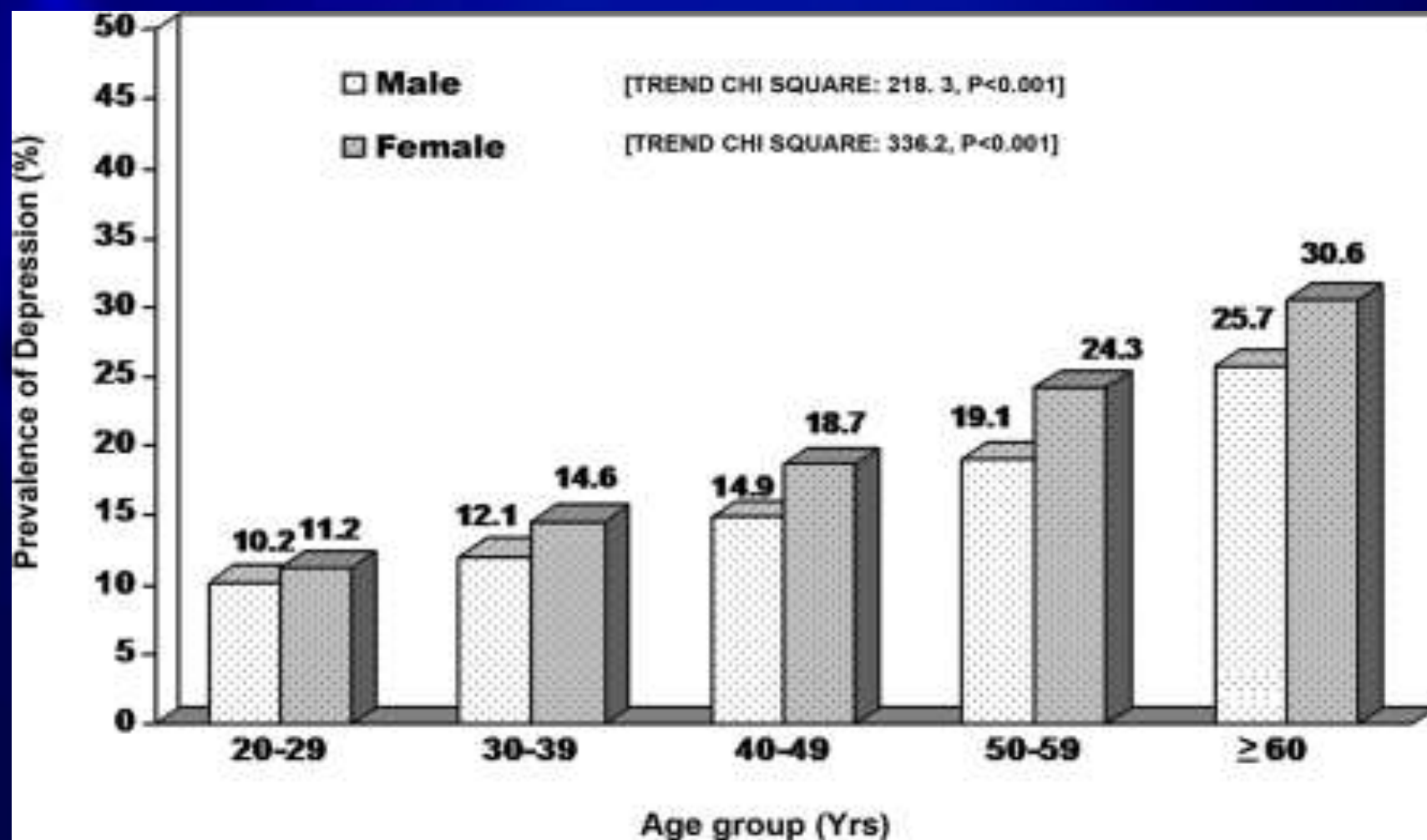
Epidemiologija depresije

- ❑ Više od 300 miliona ljudi širom sveta svih uzrasta boluje od depresije.
- ❑ Životna prevalencija depresije u svetu prosečno iznosi 8-12%, sa transkulturalnim razlikama u dijagnostikovanju depresije od 1,5% u Tajvanu i 3% u Japanu do 17% u SAD.
- ❑ Prevalenca depresije je veća u ekonomski razvijenim zemljama.
- ❑ Bolest najčešće počinje u ranoj adultnoj dobi (20-30g života) i ovi podaci ne variraju u zavisnosti od razlika među narodima. Depresija je veoma česta i u starosnoj dobi iznad 60g.
- ❑ Tok bolesti major depresivnog poremećaja je često hroničan i rekurentan.
- ❑ Žene svuda u svetu imaju dvostruko veći rizik za životno oboljevanje od depresije u odnosu na muškarce.
- ❑ Major depresivni poremećaj je povezan sa širokim dijapazonom smanjenja radne sposobnosti i funkcionalnosti, kao i sekundarnog oboljevanja od drugih hroničnih bolesti.

Prevalencija depresije u svetu



Prevalencija depresije u odnosu na pol i životnu dob



Etiologija depresije

- ❑ Etiologija depresije može biti objašnjena višestrukim procesima koji uključuju:
 - **biološke,**
 - **psihološke**
 - **socijalne faktore.**
- ❑ Cirkadijalni ritam, stresni životni događaji, reaktivnost na stres, mogu modifikovati genetske i biološke procese (gen-okolina interakcija) koji doprinose pojavi depresije.
- ❑ Endofenotipovi ili genska ekspresija neurona i neuronskih krugova predstavlja ključni faktor u nastanku depresije, njenoj patogenezi i razvoju novih terapijskih pravaca u lečenju depresije.
- ❑ Najnovija istraživanja iz oblasti genetike, neuroimidžinga i molekularne biologije su razjasnila povezanost između faktora u nastanku depresije, naročito u domenu modulacije uticaja stresa i stresnih životnih događaja na genetske i neurobiološke procese.

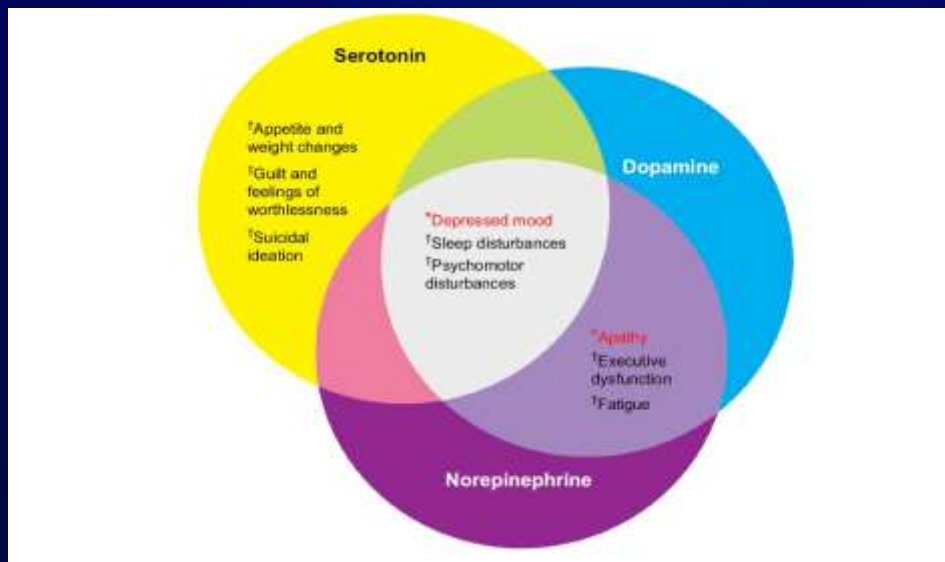
Biološke osnove depresije

- Joseph J. Schildkraut je 1965. godine objavio rad Kateholaminska hipoteza afektivnih poremećaja (The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders) u kome je povezao niske nivoe kateholamina sa depresijom.
- Sasvim slučajno je uočeno da su pacijenti oboleli od tuberkuloze koji su lečeni iproniazidom bezrazložno dobro raspoloženi. Tako je iproniazid (ireverzibilni inhibitor enzima monoaminooksidaze) postao prvi antidepressiv.
- Postoji nekoliko hipoteza o biološkoj osnovi depresije i to uključuje:
 - monoaminergičku hipotezu,
 - hipotezu o neuroplastičnosti,
 - inflamatornu hipotezu
 - hipotezu o cirkadijalnom ritmu.

Najprihvaćenija je monoaminergička hipoteza.

Monoaminergička hipoteza

- Monoaminergička hipoteza o nastanku depresije se bazira na činjenici da deficit određenih neurotransmitera u mozgu dovodi do kliničkih simptoma depresivnog poremećaja.
- **noradrenalin** može biti povezan sa simptomima budnosti i energije, anksioznosti, pažnje i zainteresovanosti;
- **serotonina** može biti povezan sa neraspoloženjem, anksioznošću, opsesivnim mislima i kompulzivnim radnjama, apetitom, osećajem krivice, suicidalnom ideacijom , seksualnim ponašanjem
- **dopamin** sa pažnjom, motivacijom, zadovoljstvom, nagradom i zainteresovanošću za život.



Monoaminergička hipoteza

U prilog uloge dopamina u nastanku depresije idu i rezultati smanjene koncentracije metabolita dopamina u cerebrospinalnoj tečnosti, kao i postmortem rezultati izmena dopaminskih D3 receptora i ekspresije dopaminskog transportera.

Hiperaktivnost kateholaminskog oslobađanja tokom stresa koju prati receptorska desenzitizacija je najprihvaćeniji mehanizam nastanka depresije- pronalazak smanjene adrenergičke aktivnosti kod osoba sa depresijom. Rezultati uključuju i smanjenu aktivnost tirozin hidroksilaze, smanjenje locus ceruleusa, povećanje gustine alfa 2 adrenergičkih receptora i smanjenje gustine alfa 1 adrenergičkih receptora. Smanjenje triptofana (prekursora serotonina), tirozina i fenil alanina (prekursora dopamina) dovodi do sniženja raspoloženja kod osoba predisponiranih na depresiju, ali ne i kod zdravih osoba. Inhibicija sinteze dopamina i norepinefrina sa alfa-metil-para-tirozinom nije uvek dala dosledne rezultate i dovodila do sniženja raspoloženja.

Jedan deo monoaminergičke hipoteze se odnosi i na ulogu MAO-A(monoaminoksidaze A) enzima koji metaboliše monoamine, koji je po ovoj hipotezi hiperaktivan kod osoba sa depresijom.

Sekundarna teorija u okviru monoaminergičke hipoteze o nastanku depresije i koja je u potpunosti konzistentna sa osnovnom hipotezom da je depresija rezultat smanjene aktivnosti 5-HT neurona

Strukturalne promene mozga u depresiji

- Najnovije metaanalitičke studije su pokazale da su smanjen volumen hipokampalne sive materije i smanjen integritet bele mase u nekim regijama povezani sa depresijom.
- Bela masa je ključna komponenta povezivanja struktura mozga i bilo kakva promena njene strukture vodi poremećaju procesiranja emocija i mišljenja. Kvalitet bele mase poznat kao integritet bele mase je statistički značajno smanjen kod osoba sa depresivnim simptomima u odnosu na zdrave osobe.
- Redukcija integriteta bele mase je globalna u dve od tri kategorije neuronalnih puteva i to u asocijativnim/komisuralnim putevima i putevi talamičke radijacije kao i kod bilatarelnih gornjih puteva talamičke radijacije, forceps major-a i levog gornjeg longitudinalnog snopa.
- Promene su mnogo izraženije kod osoba sa rekurentnim depresivnim epizodama.

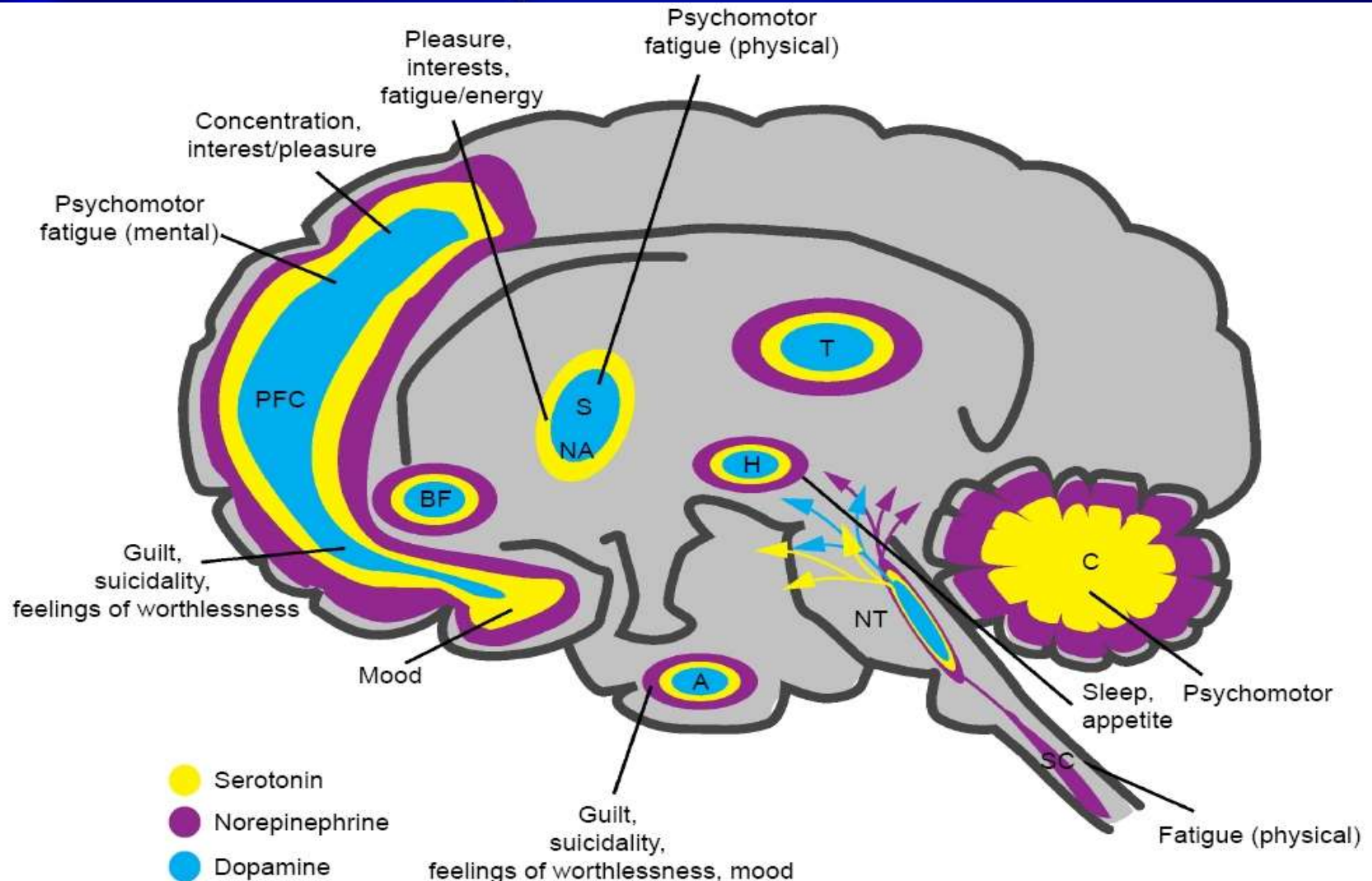
Neurobiologija depresivnih simptoma

- ❑ Poremećaj neuronskih krugova u **prefrontalnom korteksu (PFC)**- sniženo raspoloženje, osećaj krivice, suicidalnost, mentalne komponente psihomotorni zamora oslabljena koncentracija i gubitak interesovanja.
- ❑ Poremećaj neuronskih krugova u **striatumu i nucl. accumbensu (S, NA)**- fizičke komponente psihomotornog zamora, gubitak interesovanja, gubitak zadovoljstva, gubitak energije.
- ❑ Poremećaj neuronskih krugova u **amigdalama (A)** -osećaj krivice, suicidalnost i preterana zabrinutost.
- ❑ Poremećaj neuronskih krugova u **hipotalamusu (H)**- insomnija i poremećaj apetita.
- ❑ Poremećaj neuronskih krugova u **cerebelumu (C)**-psihomotorna retardacija.
- ❑ Poremećaj neuronskih krugova u **kičmenoj moždini (SC)**-fizički osećaj slabosti.
- ❑ Poremećaj neuronskih krugova u neurotransmitterskim centrima (NT) koordiniše pojavu simptoma depresije.

Neuropsihofarmakologija depresivnih simptoma

- ❑ **Dopaminergička i noradrenergička disfunkcija** može biti povezana sa simptomima **zmanjenja pozitivne afektivne ekspresije**: depresivno raspoloženje, gubitak zadovoljstva, interesovanja, gubitak energije i entuzijazma, smanjenje pažnje, smanjenje samopouzdanja.
- ❑ **Serotoninergička i noradrenergička disfunkcija** može biti povezana sa **povećanjem negativne afektivne ekspresije**: depresivno raspoloženje, osećaj krivice, strah, anksioznost, hostilnost, iritabilnost, usamljenost.

Neurobiologija depresivnih simptoma po Stahl-u



Neuroplastičnost

Neuroplastičnost je širok pojam koji obuhvata skup mehanizama neuronalne adaptacije, uključujući i one na molekularnom, ćelijskom i sistemskom nivou.

Iako brojni signalni molekuli doprinose izmenama u neuronalnoj funkciji koja je povezana sa neuroplastičnošću, većina mehanizama neuroplastičnosti zahteva prisustvo glutamata, glavnog ekscitatornog neurotransmitera u mozgu sisara.

Postoje dokazi i da je suicidalna ideacija kod depresivnih pacijenata povezana sa promenama u genima koji enkodiraju jonotropne glutamatne receptore, ali i rezultati o pozitivnoj korelaciji između nivoa glutamata u plazmi i težine depresije.

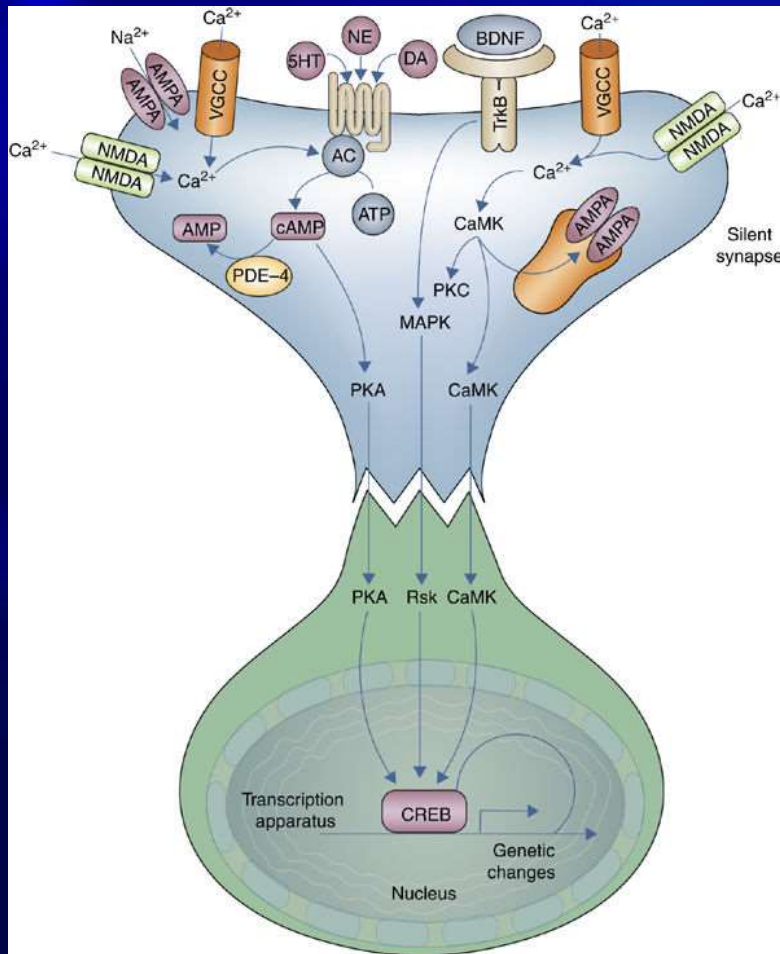
Uopšteno gledano, neuronalna plastičnost je vitalna funkcija mozga u odgovoru na spoljašnje i unutrašnje stimuluse uključujući stres i depresiju. Efekat depresije na neuronalnu plastičnost predstavlja niz kompleksnih patofizioloških procesa koji uključuju određene regije mozga kao što su **hipokampus, prefrontalni korteks i amigdale**, kao i kompleksne interakcije signalnih puteva glutamata i glikokortikoida.

Sa druge strane, promene u neuronalnoj plastičnosti koje su indukovane stresom i drugim negativnim stimulusima doprinose javljanju i nastanku depresije.

Većina terapija koje se koriste u lečenje depresije uključujući i psihoterapiju i farmakoterapiju ima efekat na neuroplastičnost. Međutim, nažalost, ni jedan vid terapije nije univerzalno ni idealno efektivan.

Terapija koja bi direktno uticala na neuroplastičnost kod osoba koje boluju od depresije bi mogla da donese novi pomak u terapiji.

Neuroplastičnost



Neuronalna plastičnost je vitalna funkcija mozga u odgovoru na spoljašnje i unutrašnje stimuluse uključujući stres, depresiju i terapiju antidepresivima. Prikazani su glavni molekularni mehanizmi uključeni u kratkoročne i dugoročne mehanizme neuroplastičnosti. I hronični stres i depresija su povezani sa redukcijom transkripcije CREB -a. CREB je transkripcioni faktor koji aktivira target gene putem aktivacije cAMPa. Depresija smanjuje transkripcije CREB u hipokampusu.

Inflamatorna hipoteza

- Postoji veliki broj konzistentnih dokaza tokom prethodne dve decenije naučnih istraživanja koji povezuju depresiju sa inflamacijom, naginjući ka inflamatornoj-citokinskoj hipotezi depresije.
- Inflamatorni odgovor i regulacija raspoloženja imaju dvostrani sistem povezanosti. Inflamatorni odgovor dovodi do formiranja inflamatornih citokina koji prolaze krvo-moždanu barijeru, ulaze u centralni nervni sistem i utiču na raspoloženje potencirajući nastanak depresije, a sa druge strane sistemi koji regulišu raspoloženje mogu modifikovati imuni sistem uticajem na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda.

Postoji niz dokaza koji povezuju depresiju sa porastom markera inflamacije u krvi i u cerebrospinalnoj tečnosti kao što su: tumor nekroza faktor alfa (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6); IFN- α i MCP-1/CCL2 - potencijalna uloga nekih antiinflamatornih i neuroprotektivnih agenasa u svrhu antidepressiva.

Interleukin 18 (IL-18) je bio jedini marker koji je korelirao sa MADRS-S skorom kod depresivnih pacijenata.

Aktivacija citokina u centralnom nervnom sistemu vodi ka kaskadi efekata kao što su poremećeni metabolizam aminokiselina, neurotoksičnost, smanjenje neutrofilne podrške, smanjenje neurogeneze, oštećenje negativnog regulatornog feedback-a HPA osovine i glikokortikoidne rezistencije.

Hipoteza o cirkadijalnom ritmu

Depresija može biti povezana sa abnormalnostima u cirkadijalnom ritmu ili biološkom satu. Npr. osobe koje boluju od depresije mogu imati veoma brzu i intenzivnu REM fazu sna u kojoj se javljaju snovi. REM faza sna zavisi od sniženja nivoa serotonina u ćelijama moždanog stabla i može biti oštećenja terapijom antidepresivima koji dižu nivo serotonina u neuronima moždanog stabla.

U celini gledano, serotoniniski sistem je najmanje aktivan tokom spavanja i najaktivniji u budnosti. Produžena budnost kao u slučajevima deprivacije sna, aktivira serotoninergičke neurone dovodeći do efekata nalik terapijskim efektima antidepresiva iz grupe SSRI. Osobe koje boluju od depresije mogu imati značajno popravljajanje raspoloženja nakon jedne noći deprivacije sna.

SSRI mogu direktno podići nivo serotoninergičke neurotransmisije i time direktno uticati na ciklus budnost-spavanje. Istraživači koji su ispitivali efekat terapije svetlom na sezonske afektivne poremećaje smatraju da je svetlosna deprivacija povezana sa smanjenjem aktivnosti serotoninergičkog sistema i sa abnormalnostima ciklusa spavanja i insomnijom. Izlaganje svetlu utiče na serotoninergički sistem upućujući na još više dokaza o nastanku depresije.

Deprivacija sna i terapija svetlom utiču na iste neurotransmitterske promene na koje deluju i antidepresivi i koriste se u svetu kao dodatna terapija teško depresivnim pacijentima u hospitalnim uslovima u vidu: terapije svetlom, deprivacije sna i terapija zamenjivanjem faza sna (sleep phase advance therapy).

Genetski faktori

Istraživanja na bliskim srodnicima pokazuju da je rizik za oboljevanje od depresije 2-3 puta veći (15-25%) nego u opštoj populaciji i to uz raniji početak i rekurentni tok.

Istraživanja na monozigotnim i dizigotnim blizancima pokazuju da je stepen nasleđivanja 33-70% nezavisno od pola.

Najverovatnije se radi o poligenetskom nasleđivanju koje je zavisno i od ekspresivnosti gena. Najviše se istražuju polimorfizmi gena BDNF Val66Met (brain derived neurotrophic factor) i polimorfizam 5-HT TLPR (serotonin transporter- linked polymorphic region), CREB 1 (cAMP responsive element binding protein), kao i geni uključeni u cirkadijalni ritam. Ostali ispitivani geni su SIRT 1 i LHPP (gen za enzim phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase)

Polimorfizam 5-HT TLPR ima uticaja ne samo na nastanak depresije već i na reaktivnost na SSRI, kao i ABCB1 (multidrug resistance protein 1) koji ima uticaja na prolazak leka kroz krvno-moždanu barijeru.

Psihološki faktori i faktori sredine

- ❑ **Psihološki faktori:** osobine ličnosti , iracionalni misaoni procesi , naučena bespomoćnost , stres , gojaznost...

Faktori sredine:

- zlostavljanje (fizičko, seksualno ili emocionalno zlostavljanje) u prošlosti povećava vulnerabilnost na depresiju kasnije u životu.
- Smrt ili gubitak voljene osobe tj. tugovanje može povećati rizik za nastanak depresije.
- Teške bolesti- veoma često depresija koegzistira ili je indukovana sa teškim telesnim bolestima kao što su maligne bolesti, neurološke bolesti posebno Parkinsonova bolest, stanja nakon moždanog udara , teške i hronične somatske bolesti, hronična bolna stanja...
- Zloupotreba PAS- skoro 30% osoba koje zloupotrebljavaju psihoaktivne supstance imaju koegzistirajuću depresiju
- Konflikt- depresija se češće javlja kod osoba koje su biološki vulnerabilne a imale su neki veći konflikt sa porodicom, na poslu ili sa prijateljima.
- Važni događaji- srećni ili tužni kao što su promena posla, diplomiranje, razvod, venčanje, gubitak posla, penzionisanje, mogu potencirati nastanak depresije.
- Neki lekovi- isotretinoin lek za akne, alfa interferon ili kortikosteroidi, mogu povećati rizik za nastanak depresije.

Komorbiditet depresije i telesnih bolesti

- ❑ Depresivni poremećaji su učestaliji kod pacijenata sa somatskim oboljenjima. Više od 1/3 hospitalizovanih pacijenata zbog telesnih bolesti ima blage do umerene simptome depresivnosti.
- ❑ Depresiju ima 15-35% osoba koje su imale infarkt miokarda; depresija povećava rizik od koronarne bolesti i mortalitet nakon infarkta miokarda.
- ❑ Depresija nastaje kod 22-50% osoba koje su imale CVI i utiče na povećanje mortaliteta i ponovnu pojavu CVI u okviru od 3g.
- ❑ Depresija se javlja kod 18-39% onkoloških bolesnika, 10-37% osoba sa Parkinsonovom bolešću, 13% osoba sa reumatoidnim artritisom.

Farmakološka terapija depresije

ANTIDEPRESIVI

- **Neselektivni inhibitori preuzimanja monoamina:** klomipramin, maprotilin, imipramin, amitriptilin, doksepin i drugi.
- **Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI):** paroksetin, sertralin, citalopram, fluoksetin i fluvoksamin.
- **Neselektivni inhibitori monoaminooksidaze (MAOI):** blokiraju enzim monoaminooksidazu koji razgrađuje neurotransmitere.
- **Selektivni inhibitori monoaminooksidaze tipa A :** moklobemid.
- **Dualni serotoninski antidepresivi (SARI):** trazodon i nefazodon.
- **Dualni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) :** venlafaksin.
- **Selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina (NaRI):** reboksetin.
- **Pojačivaci preuzimanja serotonina:** tianeptin.
- **Inhibitor preuzimanja noradrenalina i dopamina (NDRI):** bupropion.
- **Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv (NaSSA):** mirtazapin.
- **Reverzibilni inhibitori monoaminooksidaze (RIMA):** moklobemid.

Postupci kod izostanka povoljnog terapijskog odgovora

- Započeti terapiju antidepresivom koji je već pokazao efikasnost, ako je recidiv primarno posledica prekida terapije.
- Ako su prethodni, neuspeli pokušaji lečenja bili s antidepresivima iz klase SSRI, razmisliti o SNRI, TCA i MAOI kao „prvoj liniji terapije“ za TRD.
- Kombinovati izabran(e) antidepresiv(e) s atipičnim antipsihoticima (kvetiapin ili aripiprazol) ili kombinovati dva antidepresiva iz različitih klasa, koje ranije nisu bile korišćene.
- 25-50% pacijenata ima loš odgovor na najmanje 2 različita tretmana antidepresivima što vodi **FARMAKOLOŠKOJ AUGMENTACIJI!**
 - **Litijum (prva linija strategije augmentacije- zlatni standard),**
 - tireoidni hormoni (T3, T4) ili oba
 - Omega-3, vitamin D, metilfolat.

- **Lamotrigin** – add-on terapija refraktorne MDD

Sporadične studije:

- **Topiramat i Valproat** - redukcija depresivnih simptoma, posebno ako je agitacija prominentni simptom

ANTIPSIHOTICI kao ANTIDEPRESIVI VODEĆA STRATEGIJA AUGMENTACIJE u MD

- Antidepresivni efekat AAP: parcijalni agonisti 5HT_{1A}, antagonisti 5HT_{1B/D}, 5HT_{2c}, 5HT₃, 5HT₇, blokada α_2 rec.....
- **Aripiprazol** (5-15mg/pd), **kvetiapin** (150-300mg/pd) – antipsihotici odobreni FDA kao add-on th AD za MDD
- **Olanzapin** (5-20mg/pd) sa **fluoksetinom** (20-50 mg/pd) u th. Teraporezistentne depresije (TRD)

SMERNICE ZA LEČENJE PSIHOTIČNE DEPRESIJE

Lek prvog izbora :

Antipsihotik druge generacije + antidepresiv (SNRI, NaSSA, TCA)
(FDA odobreni: aripiprazole,
kvetiapin ,
olanzapin+ fluoksetin,
brexpiprazol

Monoterapija EKT-om

Lek drugog izbora :

Antipsihotik prve generacije + antidepresiv (SNRI, NaSSA, TCA)

Lek trećeg izbora :

monoterapija klozapinom

NE PREPORUČUJE SE MONOTERAPIJA SSRI !!!

Nefarmakološka terapija depresije

Psihoterapija

- suportivna terapija
- kognitivno-bihevioralna th.
- interpersonalna th.
- egzistencijalna th.
- psihodinamski orjentisana psihoterapija
- porodična th.
- psihodrama
- muzikoterapija
- socioterapija (okupaciona, rekreativna)

Neuromodulacijske tehnike

- Svetlosna terapija
- repetitivna Transkranijalna Magnetna Stimulacija (Th. umerene depresije , mono ili sa farmakoterapijom)
- Stimulacija vagusa (d-VNS i T-VNS)
- elektrokonvulzivna terapija - EKT (th. TRD)

- Konvencionalno, antidepresivi se koriste u lečenju BAP.
- Tokom poslednje dve decenije, upotreba antidepresiva kod pacijenata sa bipolarnom depresijom pojavila se kao kontroverzna tema s obzirom na rizik od izazivanja maničnog i hipomaničkog „switch-a.“
- Dokazi iz metanaliza sugerišu da je upotreba antidepresiva zajedno sa stabilizatorima raspoloženja superiorna u odnosu na kombinaciju stabilizatora raspoloženja i placeba i nije povezana sa povećanim rizikom od maničnog switch-a.
- **Terapijske smernice i vodiči preporučuju AD th. samo kao adjuvantnu terapiju stabilizatorima raspoloženja ili AAP!**

KONTRAINDIKOVANA PRIMENA AD MONOTERAPIJE kod BAP tip I , onih koji imaju istoriju brzo ciklirajućeg BAP ili mešovutih epizoda

TERAPIJA BIPOLARNE DEPRESIJE I ili II monoterapija

PRVA LINIJA TRETMANA

- ▣ **Lamotrigin**
- ▣ **Litijum**
- ❖ Olanzapin/Fluoksetin (Symbyax)
- ❖ Kvetiapin
- ❖ Lurasidon
- ❖ Kariprazin

- ▣ **EKT (BD sa psihotičnim simptomima, visok suicidalni rizik, somatske komplikacije kod pac.koji ne jedu)**

- ❖ FDA approved

DRUGA LINIJA TRETMANA

- ▣ **Valproat**

Treća linija tretmana

- ▣ **Karbamazepin**

Mayo Clin Proc. n October 2017;92(10):1532-1551

KOMBINOVANA TERAPIJA BD I ili II

Prva linija tretmana

- Litijum + lamotrigin
- Litijum ili valproat
+ AAP
(kvetiapin, lurasidon)

Druga linija tretmana

- Litijum + valproat
- Litijum ili valproat
+ olanzapin
- Litijum ili valproat
+ AD th.
(SSRI/bupropion)
- AAP (kvetiapin,
lurasidon, olanzapin)
+ AD th.

SSRI.....najpropisivaniji antidepresivi širom sveta!

Prva linija lečenja MDD , anksioznih por., OKP, GAP, PSP, SAP, bulimija.....

KADA I GDE SERTRALIN ?

- A) Kada prevladava **serotonergička fenomenologija** ((depresija blagog ili umerenog intenziteta, praćena difuznom anksioznošću, nemirom, razdražljivošću, ruminacijom sa tužnim sadržajem u egzistencijalnom kontekstu i traženjem rešenja, lako plakanje i eksternalizacija iskustava)
- SSRIs (sertralin, fluoksetin, fluvoksamin, paroxetin....)
 - Triciklični/tetraciklični antidepresivi, koji imaju multireceptorsko delovanje (oni su jači, ali deluju i na histaminske i muskarinske receptore), uzrokuju više neželjenih reakcija.

B) **Depresija udružena sa OKP** : lek izbora Sertralin / Klomipramin

SERTRALIN

PREDNOST U ODNOSU NA DRUGE ANTIDEPRESIVE

Interakcije sa drugim lekovima

- Sertralin je slab do umeren inhibitor enzima CYP2D6.
- Klinički značajne interakcije mogu se javiti pri primeni drugih CYP2D6 supstrata koji imaju malu terapijsku širinu, kao što su antiaritmici Ic klase (propafenon, flekainid), TCA i tipični antipsihotici, posebno pri višim dozama sertralina.
- Sertralin ne pokazuje klinički značajnu inhibiciju izoenzima : CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2.
- ❖ Druge vrste interakcija: biljni lek kantarion, sok od grejpfruta.

Upotreba kod insuficijencije bubrega:

- Doziranje sertralina se ne mora prilagođavati prema stepenu renalne insuficijencije (stariji pacijenti- veći rizik za razvoj hiponatremije pri primeni SSRI)

Upotreba kod insuficijencije jetre

- Kod oštećenja funkcije jetre treba koristiti manje doze i duže dozne intervale. Sertralin ne treba koristiti kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre.

KONTRAINDIKACIJE:

preosetljivost na aktivnu ili pomoćne supstance, komedikacija sa IMAO,
PIMOZIDOM !

Sertralin se dobro podnosi u terapijskim dozama i relativno je siguran u predoziranju !

Vulnerabilne grupe

PACIJENTI STARIJE ŽIVOTNE DOBI

- Sertralin je efikasan i dobro podnošen antidepressiv za lečenje depresivnog poremećaja kod pacijenata starijih od 65 godina.
- SSRI prednost u odnosu na TCA (osetljivost starijih pacijenata na antiholinergičke efekte) – terapijska opcija za lečenje depresivne epizode u ovoj starosnoj grupi.
- Sertralin može imati prednosti u odnosu na SSRIs- paroksetin, fluoksetin i fluvoksamin kod starijih pacijenata zbog srazmerno malog potencijala leka za interakcije lekova, što je važno u grupama pacijenata kao što su starije osobe koje verovatno imaju komedikaciju lekova drugih farmakoloških grupa.

DEPRESIJA NAKON MOŽDANOG UDARA (PSD)

- Depresija je najčešći neuropsihijatrijski poremećaj koji pogađa više od trećine svih pacijenata sa moždanim udarom. Njene manifestacije (osećaj besa, frustracije, beznada, krivice, mentalnog usporavanja, promena apetita, anhedonije, suicidalnih razmišljanja) često ostaju neprepoznate i neadekvatno lečene.
- DM i postojeći psihijatrijski poremećaji poput depresije, anksioznosti i BAP - komplikuju lečenje, tok i prognozu (odložena rehabilitacija, socijalno povlačenje i lošiji kvalitet života).
- Dijagnostički izazov: preklapanje simptoma depresije i MU (umor, bol, smanjena motorička aktivnost i smanjen verbalni učinak..). Dijagnozu dodatno otežavaju simptomi koji su posledica MU: afazija, anosognozija, abulija i kognitivni poremećaji.

Pokazano je da je sertralin efikasan u lečenju PSD .

DEPRESIJA I DEMENCIJA

50 miliona ljudi širom sveta ima dijagnozu demencije. Incidenca depresije: 30% kod VD i kod Alzheimerove bolesti, a preko 40% kod demencije povezane sa Parkinsonovom i Huntingtonovom bolešću.

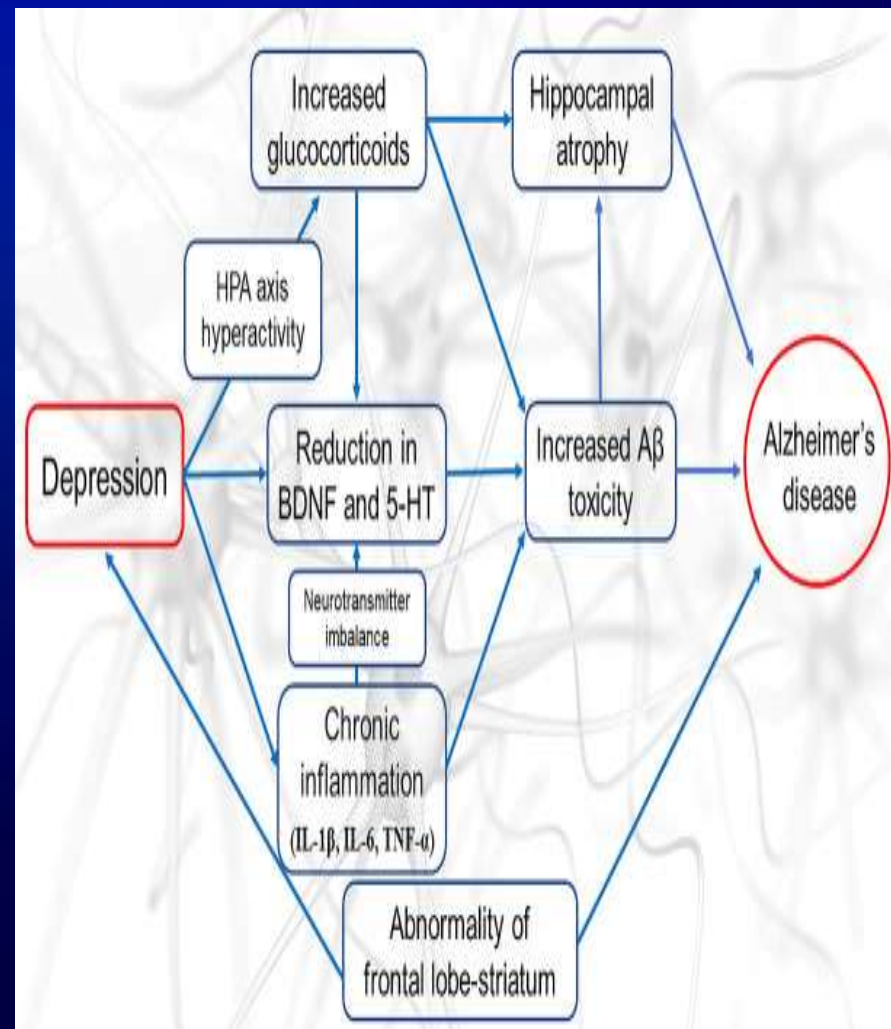
Početak prve velike depresije kod starije odrasle osobe može biti prvi znak demencije koja se razvija ili postoji rizik od njenog razvoja.

Dg depresije može biti otežana kada demencija ranije nije bila prepoznata.

Pokazalo se da dugotrajno lečenje SSRI smanjuje rizik od AD kod depresivnih pacijenata.

SSRI su prva linija farmakoterapije za depresiju kod demencije.

- **Sertralin jedan od najefikasnijih lekova za njeno lečenje.**



DEPRESIJA I KARDIOVASKULARNE BOLESTI (KVB)

➤ Depresivni pacijenti (ispunjavanje dijagnostičkih kriterijuma) ili oni sa simptomima depresije (postizanje većeg rezultata upitnika) imaju 30% veći rizik od koronarne bolesti srca , 30% veći rizik od infarkta miokarda (MI), i 36% veći rizik od smrtnosti od KVB od onih bez depresije. Pacijenti sa KVB (15 - 30 %) boluje od depresije - **vodeći uzroka smrti kod pacijenata sa UD i BAP .**

Rizik od produženja QTc intervala i Torsade de Pointes (TdP):

- ❖ SSRIs –escitalopram i citalopram visok rizik !
- ❖ Sertralin ima **nizak rizik za produženje QTc int.**
- **Sertralin- lek izbora za pacijente sa ishemijskom koronarnom bolešću** (nizak rizik od interakcija lekova, profil neželjenih efekata i potencijal za korisnu antitrombocitnu aktivnost).

DEPRESIJA –TRUDNOĆA I DOJENJE

DA LI JE POTENCIJALNA KORIST LEKOVA VEĆA OD OPASNOSTI PO FETUS?

- Do 20% žena može iskusi simptome depresije tokom trudnoće, 10% ima simptome koje zadovoljavaju kriterijum za MDD., a taj procenat u postpartalnom periodu dostiže i 20' %.
- Destabilizacija raspoloženja tokom trudnoće, relaps može dostići 50 %, rizik od recidiva se povećava ako se prestane sa uzimanjem medikamenata. Samo 5,5% pacijentkinja dobije odgovarajuću farmakoterapiju!
- **Sertralin** , citalopram i escitalopram bi trebalo da budu **prva linija lečenja za anksioznost i depresiju kod trudnica u klasi SSRI.**
- Doksepin treba izbegavati u postporođajnom periodu zbog izveštaja o značajnim neželjenim reakcijama kod novorođenčadi koja doje.
- **Sertralin je jedan od najsigurnijih antidepresiva tokom dojenja**

DEPRESIJA i EPILEPSIJA

- Komorbiditet: poremećaji raspoloženja i anksiozni poremećaji imaju negativan uticaj na kvalitet života ljudi sa epilepsijom.
- Komedikacija kod oko 40 % pacijenata sa epilepsijom!
- Rizik od napada povezanih sa antidepresivima je nizak.

Prva linija tretmana SSRI-A ili SNRI-A:

posebno sertralin, citalopram, mirtazapin, reboksetin, paroksetin, fluoksetin, escitalopram, fluvoksamin, venlafaksin, duloksetin.

- Ne preporučuju se : Amoksapin, bupropion, klomipramin i maprotilin.
- **AEP+AD:** valproat, karbamazepin, lamotrigin, gabapentin, pregabalin.

DEPRESIJA I DIJABETES MELLITUS

- Klinički značajna depresija prisutna je kod svake četvrte osobe sa dijabetes melitusom tipa 2 (DM-2).
- Depresija povećava rizik od razvoja DM-2 i posledične rizike od hiperglikemije, rezistencije na insulin i mikro- i makrovaskularne komplikacije.

Sertralin je efikasan u lečenju novootkrivene depresije kod pacijenata sa DM -2 ili HTA.

- Aktuelne kliničke smernice preporučuju lečenje pDPN (bolni sy.-dijabetične polineuropatije); amitriptilin, diloksetin, gabapentin, prgabalin)

COVID -19 –uticaj na mentalno zdravlje

- Mentalno zdravlje je jedno od zanemarenih područja zdravlja na globalnom nivou. To je bilo tačno pre COVID-19 (koronavirus), ali je pandemija dodatno pogoršala status mentalnog zdravlja.
- Danas gotovo **1 milijarda** ljudi živi sa mentalnim poremećajem, a u zemljama sa niskim prihodima više od 75% ljudi sa tim poremećajem nema adekvatno lečenje.
- Pacijenti sa već postojećim mentalnim poremećajima mogu biti izloženi većem riziku od recidiva ili novih epizoda njihovog poremećaja zbog stresa povezanog sa izbijanjem COVID-19.

- Iako psihološki uticaj COVID-19 ostaje nejasan, osećaj neizvesnosti, socijalna izolacija, ekonomski problemi... Prema kliničkim sudijama vode do porasta prevalencije nepsihotične depresije, anksioznosti, straha, somatizacije, nesanice i poremećaja zloupotrebe alkohola kod osoba koje ranije nisu imale mentalne poremećaje.
- Generalno, i pre i tokom pandemije žene su prijavile veće stope anksioznosti i depresije u poređenju sa muškarcima.
- Tokom pandemije, kod mnogih mladih odraslih (18-24 god.) povećavali su se anksioznost, depresija, poremećaji spavanja i suicidalna razmišljanja (56.2%).

Klinički rizik od interakcije psihofarmakoterapije sa tretmanima COVID-19

***antivirusna th:** azithromycin, hydroxychloroquine, faviparin, lopinavir/r and tocilizumab, interferon beta.,)

***imunoterapija:** dexamethasone, hydrokortisone, tocilizumab, vakcine...)

ANTIDEPRESIVI:

Visok: -

Umeren: Agomelatine, amitriptyline, bupropion, citalopram, clomipramine, escitalopram, imipramine, mianserin, mirtazapine, paroxetine, nortriptyline, reboxetine, trazodone, venlafaxine

Nizak/odsutan: Sertraline, Duloxetine, fluvoxamine, fluoxetine, phenelzine, vortioxetine

- Sertralin može povećati rizik od hipoglikemije kod koadministracije sa hlorokinom / hidroksihlorokinom.

SSRIs izbegavati kod pacijenata sa anamnezom poremećaja krvarenja ili povišenog rizika za krvarenje!

- lek izbora bupropion!

UMESTO ZAKLJUČKA

IZBOR ANTIDEPRESIVA – INDIVIDUALNI PRISTUP LEČENJA

**Evaluacija adekvatnog tretmana podrazumeva:
tačnu dijagnozu, procenu težine kliničke slike
prethodne odgovore na terapiju , odabir AD terapije i adekvatne
doze, trajanje terapije, komplijansa.**

Literatura

1. Bhandage AK, Cunningham JL, Jin Z, Shen Q, Bongiovanni S, Korol SV, Syk M, Kamali-Moghaddam M, Ekselius L, Birnir B. Depression, GABA, and Age Correlate with Plasma Levels of Inflammatory Markers. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 6;20(24):6172.
2. Taylor RW, Marwood L, Oprea E, DeAngel V, Mather S, Valentini B, Zahn R, Young AH, Cleare AJ. Pharmacological Augmentation in Unipolar Depression: A Guide to the Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020 Dec 3;23(9):587-625.
3. Baldessarini RJ, Vázquez GH, Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int J Bipolar Disord*. 2020;8(1):1.
4. Polanka BM, Berntson J, Vraney EA, Stewart JC. Are Cardiovascular Risk Factors Stronger Predictors of Incident Cardiovascular Disease in U.S. Adults With Versus Without a History of Clinical Depression?. *Ann Behav Med*. 2018;52(12):1036-1045.
5. Levy MJF, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(8):2195-2220.