

## Mogućnost predikcije razvoja sekundarne depresije kod alkoholičara u toku apstinencije

Gordana Mandić-Gajić

Vojnomedicinska akademija, Klinika za psihijatriju, Beograd

**Uvod/Cilj.** Uočena je povezanost između alkoholizma i depresije u kliničkim istraživanjima. Nisu dovoljno istraženi faktori na osnovu kojih se može predvideti pojava perzistentne, sekundarne depresije po završetku sindroma apstinencije kod alkoholičara. Cilj rada bio je utvrđivanje stepena izraženosti težine alkoholizma, težine sindroma apstinencije, stepena kognitivne (dis)funkcionalnosti i stepena izraženosti simptoma depresije kod primarnih alkoholičara na početku apstinencije, a radi mogućnosti predikcije razvoja sekundarne depresije. **Metode.** Grupa ( $n = 86$ ) primarnih alkoholičara mušog pola odabrana je u toku bolničkog psihijatrijskog lečenja. Alkoholičari su posle četiri nedelje apstinencije na osnovu skora na Hamiltonovoj skali za depresiju (HSD) razvrstani u dve grupe: depresivni (DA) ( $n = 43$ ) i nedepresivni (NDA) ( $n = 43$ ) alkoholičari. Izvršena je retrospektivna analiza težine depresije (skor na HSD), težine sindroma apstinencije, težine zavisnosti od alkohola (skor na Skali težine alkoholne zavisnosti) i nivoa kognitivnog funkcionisanja (skor na Maloj skali mentalne procene) na početku lečenja kod svih alkoholičara. Razlike među grupama DA i NDA testirane su pomoću Studentovog  $t$  testa. **Rezultati.** Na početku apstinencije grupa DA imala je značajno veću težinu sindroma apstinencije i depresije i izraženiji poremećaj kognicija u odnosu na grupu NDA. **Zaključak.** Rezultati studije utvrdili su specifičnost grupe DA kod koje veći stepen težine sindroma apstinencije i depresije, kao i kognitivne disfunkcionalnosti na početku lečenja, mogu biti faktori predikcije za razvoj produžene, sekundarne depresije. Rano otkrivanje i lečenje depresije u rutinskoj kliničkoj praksi, moglo bi poboljšati ishod terapije i smanjiti mogućnost recidiva kod alkoholičara.

**K l j u č n e r e č i :** alkoholizam; depresija; komorbiditet; apstinentski sindrom; prognoza; recidiv.

### Uvod

Po uspostavljanju apstinencije od zloupotrebe alkohola, alkoholičari veoma često imaju teške simptome depresije (1, 2). Simptomi depresije koji su posledica zloupotrebe i zavisnosti od alkohola povlače se u toku prve četiri nedelje apstinencije, a oni simptomi depresije koji se održavaju i nakon 4 nedelje apstinencije predstavljaju sekundarnu depresiju koja zahteva primenu antidepresivne terapije (3).

Osobe sa teškim depresivnim poremećajem u oko 10% slučajeva u toku života razviju alkoholizam, što odgovara prevalenciji alkoholizma u opštoj populaciji. Međutim, za razliku od opšte populacije, alkoholičari su više skloni da imaju teški depresivni poremećaj, sa prevalencijom od 33% (4). Iako se većina stručnjaka slaže da su simptomi depresije

kod alkoholičara veoma česti, u istraživanjima su dobijeni neujednačeni rezultati sa rasponom 3–98% (5, 6).

Smatra se da je kod 80–90% alkoholičara alkoholizam primarni, a depresija sekundarni poremećaj (7). Kod 20–25% depresivnih alkoholičara simptomatologija depresije se održava nedeljama i mesecima po uspostavljanju apstinencije (8).

Epidemiološke i kliničke studije lečenih alkoholičara potvrđuju povezanost zavisnosti od alkohola i depresije, bez jasnog objašnjenja njihove uzročne veze (9, 10). Prospektivnim praćenjem velikog reprezentativnog uzorka od 6 050 alkoholičara koji su održali apstinenciju najmanje dve godine, utvrđeno je da je kod njih rizik za tešku depresiju bio četiri puta veći u odnosu na opštu populaciju (11). U naturalističkoj prospektivnoj studiji u periodu od tri godine prikazano je da su depresija i ishod lečenja alkoholizma zna-

čajno povezani, bez dokaza o jakoj, direktnoj uzročnoj vezi (12). Depresivni poremećaj koji je utvrđen posle tri nedelje od uspostavljanja apstinencije predstavlja najveći rizik za relaps posle šest meseci od uspostavljanja apstinencije (13). Rizik za suicid kod alkoholičara se kreće od 2–3,4%, što je za 60–120 puta češće nego u zdravoj populaciji (14). Kapamađžija smatra depresiju ključnom tačkom za razumevanje sklonosti alkoholičara ka samoubistvu (15).

I pored navedenih činjenica, rana dijagnostika i praćenje toka depresije kod alkoholičara nije uvedena u rutinsku kliničku praksu pri prijemu na lečenje, jer se najčešće ne radi o teškoj depresiji. Po završetku lečenja sindroma apstinencije težište terapije je na grupnom psihoterapijskom programu, tako da se lako previdi neupadljiva, ali značajna sekundarna depresija kod ovih bolesnika.

S obzirom na navedeni komorbiditet, od interesa je da se rasvetli diferencijalna dijagnostika između prolaznih simptoma depresije indukovanih alkoholom i sekundarnog depresivnog poremećaja koji se razvija u toku rane apstinencije, što je od značaja za optimalno planiranje istovremenog lečenja pridruženog depresivnog poremećaja i alkoholizma (9).

Postavljajući za cilj utvrđivanje stepena izraženosti alkoholizma, stepena kognitivne (dis)funkcionalnosti i stepena izraženosti simptoma depresije, istražili smo da li znanje o ovim faktorima može pomoći u predikciji razvoja simptomatologije depresije kod alkoholičara u apstinenciji.

## Metode

Studijom je obuhvaćeno 86 bolesnika muškog pola, koji su hospitalizovani u periodu 1999–2001. godine sa dijagnozom primarnog sindroma zavisnosti od alkohola.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju bili su: dijagnoza zavisnosti od alkohola po kriterijumima Međunarodne klasifikacije bolesti – deseta revizija (MKB-10) i starosno doba od 20 do 60 godina. Za sve ispitanike bili su definisani sledeći isključujući kriterijumi: a) postojanje bilo kojeg težeg somatskog, neurološkog i psihijatrijskog oboljenja, osim alkoholizma i aktuelne depresije, b) aktivna upotreba svih psihotropnih lekova, osim benzodiazepina, kao i lekova sa delovanjem na metabolizam, endokrini sistem i biohemijske procese, osim C vitamina i vitamina iz grupe B, c) dijagnoza primarnog depresivnog poremećaja (odnosno depresivnog poremećaja koji je nastao pre pojave alkoholizma). U distinkciji dijagnoze primarnog alkoholizma i depresivnog poremećaja korišćen je kriterijum hronološkog redosleda pojave ovih poremećaja („time-line“ metod) u ličnoj istoriji bolesnika (7).

Dijagnoza svih navedenih stanja i oboljenja bila je postavljena na osnovu fizikalnog somatskog, neurološkog i psihijatrijskog pregleda i rutinskih kliničkih laboratorijskih testova.

Svi ispitanici su upoznati sa ciljem i procedurom studije i u nju su uključeni dobrovoljno, nakon pismenog pristanka.

Nakon četiri nedelje tretmana u apstinenciji, bolesnici su razvrstani u dve grupe obzirom na prisustvo depresionog poremećaja, koji je dijagnostikovao kroz vrednost skora sedam i više na Hamiltonovoj skali za depresiju (HSD). Obe grupe, depresivnih alkoholičara (DA) i nedeprativnih alkoholičara (NDA), obuhvatale su po 43 ispitanika i bile su komparabilnih demografskih karakteristika.

U daljoj analizi korišćen je retrospektivni dizajn sa namerom da se istraži razlika stepena izraženosti alkoholizma, među grupama, razlika stepena kognitivne (dis)funkcionalnosti i stepena izraženosti depresivnih simptoma ustanovljenih na početku lečenja, četiri nedelje ranije, da bi se time istražila prediktivna vrednost tih faktora rizika za razvoj sekundarne depresije kod alkoholičara u apstinenciji.

U prikupljanju podataka korišćeni su sledeći instrumenti: 1) demografski podaci prikupljeni kliničkim intervjuom i sociodemografskim upitnikom dizajniranim za ovu studiju, 2) procena stepena izraženosti zavisnosti od alkohola utvrđena je Skalom zavisnosti od alkohola (SZA) (16). Skor od devet i više na SZA visoko je prediktivan za zavisnost od alkohola. Na osnovu skora definišu se četiri stepena zavisnosti: 1 – niski stepen zavisnosti (skor od 1–13), 2 – umerena zavisnost (skor 14–21), 3 – izražena zavisnost (skor 22–30) i 4 – teška zavisnost od alkohola (skor 31–38), 3) procena težine sindroma apstinencije na početku apstinencije izvršena je na osnovu psihijatrijske kliničke procene prisustva i intenziteta simptoma i znakova sindroma apstinencije (stanje svesti, tremor, hiperhidroza, psihomotorni nemir, tahikardija, halucinacije). Procena je izražena petostepenom skalom, pri čemu je 1 – odsutan, 2 – blag, 3 – umeren, 4 – srednje težak i 5 – težak sindrom apstinencije, 4) kognitivno funkcionisanje procenjeno je Malom skalom procene mentalnog stanja (MSMS) (17). Skor od 23 i manje ukazuje na kognitivno oštećenje. Procena je vršena u dve vremenske tačke: na početku tretmana (MSMS-1) i posle četiri nedelje apstinencije (MSMS-2), 5) procena stepena izraženosti stanja depresije utvrđena je Hamiltonovom skalom za procenu depresivnosti sa 21 stavkom (18). Skor na HSD određuje sledeće stepene depresivnosti: 1 – nije prisutna depresivnost (skor 0–7), 2 – blago depresivno stanje (skor 8–16), 3 – umereno depresivno stanje (skor 17–24) i 4 – teško depresivno stanje (skor od 25 i više). Procena je vršena u dve vremenske tačke: na početku tretmana (HSD-1) i posle četiri nedelje apstinencije (HSD-2).

U analizi rezultata primenjene su standardne deskriptivne metode – određivanje srednje vrednosti i standardne devijacije. Za testiranje razlika srednjih vrednosti među grupama upotrebljen je Studentov *t*-test. U definisanju statističke značajnosti korišćen je  $p < 0,05$ . Za obradu su primenjeni statistički programi za PC računare. Rad je deo studije o problemu depresije kod alkoholičara u apstinenciji (19, 20).

## Rezultati

U odnosu na starosno doba nije dobijena statistički značajna razlika srednjih vrednosti između grupe DA i gru-

pe NDA (tabela 1). Prosečna starost svih ispitanika bila je  $43,0 \pm 7,2$  godina.

#### *Kognitivna (dis)funkcionalnost*

Rezultati procene kognitivnog funkcionisanja na MSMS-1, na početku apstinencije pokazuju statistički značajnu razliku među grupama sa većim skorom za grupu NDA u odnosu na grupu DA. Na MSMS-2, posle četiri nedelje apstinencije, nije dobijena statistički značajna razlika skora za grupu DA i NDA (tabela 1).

#### *Alkoholna zavisnost*

Razlika u težini alkoholizma između grupa pokazuje trend ka statističkoj značajnosti sa većim zbirom kod DA u odnosu na NDA. Prosečan skor za sve ispitanike za SZA bio je  $14,85 \pm 6,0$ , što odgovara umerenom stepenu zavisnosti od alkohola (tabela 1).

#### *Sindrom apstinencije*

Period apstinencije od alkohola pre dolaska na lečenje za sve ispitanike kretao se u intervalu od nula do sedam dana, prosečno  $2,8 \pm 2,3$  dana. Težina sindroma apstinencije za sve ispitanike na početku apstinencije bila je  $1,74 \pm 0,74$ , što odgovara blagom sindromu apstinencije.

Procenom težine sindroma apstinencije dobijeni su rezultati sa statistički značajnom razlikom između grupe DA i grupe NDA. Ispitanici iz grupe DA imali su veću težinu sindroma apstinencije u odnosu na grupu NDA (tabela 1).

#### *Simptomatologija depresije*

Na početku apstinencije, na HSD-1 grupa DA ima veći skor, koji odgovara umerenom stepenu težine depresije, a grupa NDA manji skor na HSD-1, koji odgovara blagom stepenu depresije sa statistički značajnom razlikom skora među grupama. Statistički značajna razlika dobijena je i posle četiri nedelje apstinencije za skor na HSD-2 sa rezultatom za DA koji odgovara blagom depresivnom stanju. Grupa NDA ima prosečnu vrednost skora koji odgovara stanju bez depresije. Prosečan skor na HSD za sve ispitanike na početku apstinencije je bio  $15,37 \pm 6,2$ , što ispoljenu depresiju svrstava blizu gornje granice blagog depresivnog stanja (tabela 1).

## **Diskusija**

Prosečna starost naših ispitanika bila je  $43,3 \pm 7,3$  godine, bez statistički značajne razlike između grupa DA i NDA. U ovoj studiji prosečna starost alkoholičara može se upoređivati sa rezultatima naših ranijih istraživanja, kao i sa rezultatima drugih istraživanja (1, 17). Sa starenjem dolazi do opadanja kognitivnih sposobnosti, a kod alkoholičara je i ubrzan proces starenja (21).

Podaci iz literature kao i naša klinička zapažanja ukazuju na značajne razlike između muškaraca i žena u odnosu na alkoholizam i depresiju, kao i na njihovo udruženo javljanje (18). To je bio razlog da se u ovu studiju uključe samo ispitanici muškog pola. Jedna od hipoteza koja objašnjava često zajedničko pojavljivanje alkoholizma i depresije fokusira se na razlikama u polu. Pojava alkoholizma kod depresivnih žena može biti pokazatelj bolesti depresivnog spektra, poremećaj koji se kod njih ispoljava kao depresija, a kod muškaraca kao alkoholizam. Kliničko ispitivanje familijarne povezanosti alkoholizma i depresije pokazalo je da 74% žena alkoholičara najčešće ima primarnu depresiju, a 55% muškaraca alkoholičara primarni alkoholizam i 29% alkoholizam sa sekundarnom depresijom (22). U studiji na velikom uzorku od 14 480 osoba, utvrđeno je da zavisnost od alkohola predstavlja značajan rizik za razvoj teške depresije u sledećih godinu dana sa stopom od 1,19 do 2,49 kod muškaraca i 1,66 do 4,32 kod žena, što je povezano sa težinom sindroma apstinencije na početku perioda apstinencije (23).

Kod naših ispitanika nije utvrđeno klinički značajno kognitivno oštećenje. Rezultati na MSMS pokazali su da je grupa DA imala statistički značajno niže vrednosti u odnosu na grupu NDA samo na prvoj proceni (tabela 1). Posle četiri nedelje apstinencije došlo je do značajnog oporavka kognitivnih funkcija kod svih ispitanika, što se delimično može objasniti prestankom toksičkog dejstva alkohola. Apsolutne vrednosti svih rezultata blizu su maksimalnoj vrednosti skora od 30, a značajno su više od 23, što predstavlja gornju graničnu vrednost skora za kliničko kognitivno oštećenje. Ovakav rezultat ukazuje da je eliminisan uticaj smanjenih kognitivnih sposobnosti na simptome depresije i mogućnost adekvatne saradnje ispitanika u istraživanju. Dobra uhranjen-

**Tabela 1**

#### **Razlike između grupe ispitanika NDA i DA na početku apstinencije**

|               | NDA              | DA               | <i>t</i> | <i>p</i> |
|---------------|------------------|------------------|----------|----------|
| Godine života | $43,00 \pm 7,20$ | $43,60 \pm 7,50$ | -0,037   | n.s.     |
| MSMS-1*       | $28,67 \pm 1,17$ | $28,00 \pm 1,29$ | 2,539    | < 0,05   |
| MSMS-2†       | $29,86 \pm 0,41$ | $29,72 \pm 0,55$ | 1,332    | n.s.     |
| SZA‡          | $13,67 \pm 6,09$ | $16,02 \pm 5,80$ | -1,831   | 0,07     |
| TSA§          | $1,54 \pm 0,70$  | $1,95 \pm 0,72$  | -2,725   | < 0,01   |
| HSD-1"        | $12,07 \pm 4,89$ | $18,67 \pm 5,60$ | -5,822   | < 0,01   |
| HSD-2¶        | $4,07 \pm 1,62$  | $10,88 \pm 3,35$ | -11,991  | < 0,01   |

\*Skor na prvom merenju za Malu skalu procene mentalnog stanja; †Skor na drugom merenju za Malu skalu procene mentalnog stanja; ‡Težina alkoholne zavisnosti procenjena je skorom na Skali alkoholne zavisnosti; §Težina sindroma apstinencije na prijemu; "Skor na prvom merenju prea Hamiltonovoj skali za procenu depresivnosti; ¶Skor na drugom merenju prema Hamiltonovoj skali za procenu depresivnosti.

nost i opšti somatski status naših bolesnika umanjuje mogućnost prisustva nutritivne deficijencije kao uzročnika neuropsihološkog deficita. Mnestički deficit je skoro uvek jedan od najranijih znakova kognitivnog oštećenja bolesnika sa alkoholizmom (24, 25). Kod hroničnih alkoholičara postoji visoka prevalencija emocionalnog distresa, kao što su anksioznost i depresija, ali i neuropsihološko oštećenje, što se povezuje sa različitim oblicima poremećaja funkcije frontalnog reznja mozga, koji je zajednički supstrat za kognitivne i afektivne domene psihičkih funkcija (26).

Rezultati dobijeni primenom SZA svrstavaju ispitanike u umereno težak stepen zavisnosti od alkohola. Ovakav rezultat može se objasniti time što ozbiljne somatske i neurološke komplikacije predstavljaju isključujuće kriterijume za učešće ispitanika u našoj studiji, a povezane su sa teškim stepenom te zavisnosti od alkohola. Utvrđena je veća težina alkoholizma kod grupe DA u odnosu na grupu NDA, sa razlikom koja ima trend ka statističkoj značajnosti (tabela 1). I rezultati drugih istraživanja ukazuju da je depresija češća kod osoba sa većom težinom alkoholizma (27).

Svi ispitanici u ovoj studiji su imali u proseku blag oblik sindroma apstinencije, dok bolesnika sa teškim oblikom sindroma apstinencije pri prijemu na lečenje nije bilo. Odsustvo teškog oblika sindroma apstinencije kod ispitanika u ovoj studiji može se objasniti kako primarnom selekcijom bolesnika, pri čemu su isključivani oni sa teškim medicinskim stanjima, tako i brзом primenom detoksikacijske, polivitaminske terapije i benzodiazepina. Dobijena je statistički značajna razlika između grupe DA i grupe NDA u odnosu na kliničku procenu težine sindroma apstinencije (tabela 1). Veći intenzitet ovog sindroma prisutan je kod DA grupe. Ovaj rezultat je u saglasnosti i sa rezultatima drugih istraživanja kojima je utvrđivana veza između težine sindroma apstinencije i depresije kod alkoholičara (23). Simptomi depresije su izraženiji kod alkoholičara sa težim oblikom sindroma apstinencije i kod njih češće dolazi do recidiva alkoholizma (28).

Depresija kao psihopatološka pojava ima kontinuitet od pojedinačnih simptoma do složenog sindroma različite težine i značaja. Primarni alkoholičari koji imaju sekundarnu depresiju imaju više psihopatološke sličnosti sa alkoholičarima bez depresije nego sa primarnim depresivnim bolesnicima, što je jedan od glavnih razloga zašto se u redovnoj kliničkoj praksi ne vrši procena depresije pri prijemu alkoholičara na lečenje (29). Sledeći razlog je da se simptomi depresije najčešće povlače u toku 3–4 nedelje apstinencije bez primene medikamena ili intenzivne psihoterapije, čak i kada je u pitanju teži oblik depresije (2).

I pored saglasnosti većeg broja istraživača oko visoke prevalencije depresionog poremećaja kod lečenih alkoholičara, dobijeni su neujednačeni rezultati u rasponu od 15 do 67% (9,30). To se, pre svega, može objasniti dijagnostičkom heterogenošću bolesnika, razlikama u instrumentima za procenu depresije, kao i dužini vremenskog perioda od poslednje upotrebe alkohola. Pokazalo se da HSD, koji predstavlja „zlatni standard“ za procenu težine depresije, ima visoku

senzitivnost (100%) i specifičnost (96%) u kliničkoj proceni intenziteta depresije kod alkoholičara (2).

Rezultat prosečnog zbira HSD od  $15,37 \pm 6,20$  za sve ispitanike odgovara gornjoj granici blagog oblika depresije na početku apstinencije. Međutim, još tada je postojala statistički značajna razlika u težini depresije na HSD-1 između grupa DA i NDA. Grupa DA imala je depresiju umerenog stepena sa zbirom od  $18,67 \pm 5,60$  na HSD-1 u odnosu na grupu NDA, koja je imala stanje depresije blagog stepena sa prosečnim zbirom  $12,07 \pm 4,89$ . Ova razlika ukazuje na prediktivan značaj veće težine početne depresije za razvoj pridružene, sekundarne depresije kod alkoholičara posle četiri nedelje apstinencije, o čemu nismo našli podatke u dostupnoj literaturi. Rezultati na HSD-1 i na HSD-2 ukazuju da je u toku posmatranog perioda rane apstinencije opala težina depresije kod obe grupe ispitanika (tabela 1).

Praćenjem lečenih alkoholičara ustanovljeno je da nakon pet meseci češće dolazi do relapsa kod onih koji su imali veću težinu depresije na početku apstinencije (29–31). Istraživanje prevencije relapsa po modelu Alana Marlatta pokazalo je da je najčešća determinanta za relaps kod lečenih alkoholičara muškog pola bilo depresivno raspoloženje (32). Istraživanjem teških depresija kod alkoholičara utvrđeno je da je njena učestalost porasla sa 6% na završetku četvrte nedelje apstinencije, na 15% posle tri meseca od završetka lečenja, što potvrđuje značaj „supkliničkih“ formi depresija, neprepoznatih u početku apstinencije (30).

Za sada ne postoji jedinstveno objašnjenje povezanosti alkoholizma i depresije. U savremenim naučnim istraživanjima razmatraju se tri modela uzročne veze: 1) direktna uzročna povezanost zasniva se na farmakološkom delovanju alkohola, koji kao depresor centralnog nervnog sistema izaziva organski poremećaj raspoloženja, 2) indirektna uzročna veza pretpostavlja da alkoholna zavisnost izaziva seriju životnih problema koji mogu dovesti do teške depresije (28), 3) model zajedničke etiologije pretpostavlja da isti uzročni faktori mogu dovesti do početka, ali različiti faktori mogu uticati na remisiju svakog od ova dva poremećaja (33).

Povezanost alkoholizma i depresije u opštoj populaciji objašnjava se najčešće pogrešnim dijagnostikovanjem alkoholne intoksikacije ili sindroma apstinencije kao depresionog poremećaja, što odgovara direktnoj uzročnoj povezanosti nastaloj usled farmakološkog dejstva pijenja velikih količina alkohola (7). S obzirom da kod naših bolesnika nije uključena antidepresivna terapija, parcijalna remisija depresije može se pripisati slabljenju produženog sindroma apstinencije, kao i prestanku toksičnog dejstva alkohola na celokupan organizam.

Dijagnostički kriterijumi za tešku depresiju zahtevaju da depresioni poremećaj traje najmanje dve nedelje i da značajno remeti funkcionisanje osobe u važnim životnim oblastima (MKB-10). Ovaj drugi, bihejvioralni kriterijum ne može se potpuno ispoljiti u toku bolničkog lečenja u zaštićenoj sredini. U našoj kliničkoj praksi zapaženo je da se po povratku alkoholičara u socijalnu sredinu može očekivati pogoršanje ili pojava teže sekundarne depresije. To je izra-

ženo kod vulnerabilnih osoba nakon suočavanja sa psihosocijalnim stresorima i situacijama koje evociraju rituale pijenja, što ukazuje na indirektnu kauzalnu vezu alkoholizma i depresije. Nakon tri meseca od početka apstinencije, kod alkoholičara muškog pola relaps je 2,9 puta češći kod onih koji su na početku lečenja imali blagi stepen depresionog stanja, a 4,9 puta češći kod onih sa teškim stepenom depresionog stanja u odnosu na alkoholičare koji nisu bili depresivni (34).

Treći model objašnjenja povezanosti alkoholizma sa depresijom odnosi se na zajedničku etiologiju, o čemu postoje genetska, epidemiološka, kao i klinička istraživanja. Gen ili geni na hromozomu 1 mogu predisponirati jednu osobu za alkoholizam, a drugu za depresiju (koja može biti indukovana alkoholom). Ovaj fenotip je nazvan „alkoholizam ili depresija“ (35).

U savremenoj literaturi potvrđene su ranije pretpostavke o zajedničkoj neurohemijskoj osnovi depresije kod alkoholičara i primarnog depresionog poremećaja. Ona se odnosi na redukciju stope obrta serotonina i norepinefrina, kao i oštećenu dopaminergičku aktivnost uz povećanu koncentraciju kortizola u toku detoksifikacijskog stresa (36, 37). Takođe je snižen nivo beta endorfina u plazmi (38). Kod nekih alkoholičara se posle šest meseci, do dve godine apstinencije, održava povećana vulnerabilnost na stres preko alkoholom izazvanog poremećaja rada štitaste žlezde i oštećene dopaminergičke funkcije (39, 40).

Postapstinencijske, sekundarne depresije mogu imati heterogeno poreklo, ali, bez obzira na etiologiju, pojava depresije u toku lečenja alkoholizma zahteva od kliničara da se bavi njenim aktuelnim uticajem na tok i ishod lečenja. Prvi korak predstavlja rano dijagnostikovanje depresije, već prilikom prijema na lečenje, uz detekciju alkoholemije (41).

Utvrđivanje sekundarne depresije odmah po isteku četiri nedelje apstinencije potrebno je radi uvođenja antidepresivne terapije. U prevenciji i terapiji sindroma apstinencije

redovno se primenjuju anksiolitici, dok se antidepresivi nisu uključivali, osim kod bolesnika sa teškom depresijom. Na prospektivnom praćenju 4 074 osoba koje se prvi put leče zbog alkoholizma, utvrđeno je da su alkoholičari sa depresijom bili za 35% manje skloni recidivima, ukoliko su imali tri dodatne kratke individualne sesije sa savetovanjem, pored standardnog grupnog terapijskog programa. Pokazalo se da ovakva kombinovana terapija nije značajno uticala na ishod lečenja nedeprativnih alkoholičara (42). Druga korisna mogućnost je oblik bračno-porodične terapije (43). Smatra se da je u terapiji depresije kod alkoholičara najefikasnija kombinovana primena antidepresivnih lekova i kognitivno-bihejvioralne psihoterapije (44).

Rezultate našeg istraživanja potrebno je sagledati imajući u vidu izvesna ograničenja. To se pre svega odnosi na izbor ispitanika muškog pola i na vreme praćenja ispitanika. Uz to, povezanost alkoholizma i depresije češće se sreće u kliničkom uzorku bolesnika nego u opštoj populaciji. Za proveru rezultata bilo bi potrebno duže vreme praćenja i veći uzorak lečenih alkoholičara oba pola.

### Zaključak

Alkoholičari sa sekundarnom depresijom značajno se razlikuju od nedeprativnih alkoholičara na početku apstinencije po većoj težini sindroma apstinencije, slabijem kognitivnom funkcionisanju i većoj težini depresije, što ukazuje na mogućnost predikcije razvoja sekundarne depresije na početku apstinencije.

Rezultati ove studije značajni su sa aspekta potrebe pravovremenog uvođenja dodatne procene, praćenja i lečenja sekundarne depresije, pored rutinskog programa za lečenje alkoholizma. Terapija sekundarne depresije mogla bi poboljšati ishod lečenja i doprineti sprečavanju pojave recidiva alkoholizma.

### L I T E R A T U R A

1. *Wetterling T, Junghanns K.* Psychopathology of alcoholics during withdrawal and early abstinence. *Eur Psychiatry* 2000; 15(8): 483–8.
2. *Willenbring ML.* Measurement of depression in alcoholics. *J Stud Alcohol* 1986; 47(5): 367–72.
3. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
4. *Schuckit MA.* Alcohol and depression: a clinical perspective. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 377: 28–32.
5. *Keeler MH, Taylor CI, Miller WC.* Are all recently detoxified alcoholics depressed? *Am J Psychiatry* 1979; 136(4B): 586–8.
6. *Weissman MM, Myers JK.* Clinical depression in alcoholism. *Am J Psychiatry* 1980; 137(3): 372–3.
7. *Schuckit MA.* Genetic and clinical implications of alcoholism and affective disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143(2): 140–7.
8. *Behar D, Winokur G, Berg CJ.* Depression in the abstinent alcoholic. *Am J Psychiatry* 1984; 141(9): 1105–7.
9. *Brady TK.* Comorbidity of Substance Use and Axis I Psychiatric Disorders. *Medscape Psych & Ment Health J* 1998; 3(4): 1–8.
10. *Grant BF.* Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults. *J Subst Abuse* 1995; 7(4): 481–97.
11. *Hasin DS, Grant BF.* Major depression in 6050 former drinkers: association with past alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(9): 794–800.
12. *Hodgins DC, el-Guebaly N, Armstrong S, Dufour M.* Implications of depression on outcome from alcohol depend-

- ence: a 3-year prospective follow-up. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23(1): 151–7.
13. *Driessen M, Meier S, Hill A, Wetterling T, Lange W, Junghanns K.* The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol Alcohol* 2001; 36(3): 249–55.
  14. *Windle M.* Characteristics of alcoholics who attempted suicide: co-occurring disorders and personality differences with a sample of male Vietnam era veterans. *J Stud Alcohol* 1994; 55(5): 571–7.
  15. *Kapamadžija B.* Alcoholism and suicide. *Akoholizam* 1969; 3: 23–4. (Serbian)
  16. *Selzer ML.* The Michigan alcoholism screening test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiatry* 1971; 127(12): 1653–8.
  17. *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.* "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189–98.
  18. *Hamilton M.* A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
  19. *Mandić-Gajić G.* Changes in characteristics on depression among abstinent alcoholics [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 2004. (Serbian)
  20. *Mandić-Gajić G, Preradović M, Šundrić Z, Samardžić R, Špirić Ž, Bjelica N.* The influence of war stressors on characteristics of alcoholism among patients in day hospital from 1991 to 1995. In: *Preradović M, Raičević R, Špirić Ž*, editors. 70 Years of military psychiatric service. Beograd: PTT Serbia; 2002. p. 68–72. (Serbian)
  21. *Hesselbrock MN, Weidenman MA, Reed HB.* Effect of age, sex, drinking history and antisocial personality on neuropsychology of alcoholics. *J Stud Alcohol* 1985; 46(4): 313–20.
  22. *Kasperowicz-Dabrowiecka A, Rybakowski JK.* Beyond the Winokur concept of depression spectrum disease: which types of alcoholism are related to primary affective illness? *J Affect Disord* 2001; 63(1–3): 133–8.
  23. *Gilman SE, Abraham HD.* A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63(3): 277–86.
  24. *Očić G, Stefanova E, Pavlović D, Nenadović M.* Neuropsychological model of exploration of cognitive disorders caused by chronic alcoholism. *Alkoholizam* 1994; 28(1–2): 21–5. (Serbian)
  25. *Stampfer MJ, Kang JH, Chen J, Cherry R, Grodstein F.* Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. *N Engl J Med* 2005; 352(3): 245–53.
  26. *Johnson-Greene D, Adams KM, Gilman S, Junck L.* Relationship between neuropsychological and emotional functioning in severe chronic alcoholism. *Clin Neuropsychol* 2002; 16(3): 300–9.
  27. *Wang J, Patten SB.* Prospective study of frequent heavy alcohol use and the risk of major depression in the Canadian general population. *Depress Anxiety* 2002; 15(1): 42–5.
  28. *Merikangas KR, Mehta RL, Molnar BE, Walters EE, Swendsen JD, Aguilar-Gazola S, et al.* Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav* 1998; 23(6): 893–907.
  29. *Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EA, Zucker RA, Greden JF.* Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3): 399–404.
  30. *Brown SA, Schuckit MA.* Changes in depression among abstinent alcoholics. *J Stud Alcohol* 1988; 49(5): 412–7.
  31. *Nakamura MM, Overall JE, Hollister LE, Radcliffe E.* Factors affecting outcome of depressive symptoms in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1983; 7(2): 188–93.
  32. *Strowig AB.* Relapse determinants reported by men treated for alcohol addiction: the prominence of depressed mood. *J Subst Abuse Treat* 2000; 19(4): 469–74.
  33. *Nurnberger JI Jr, Foroud T, Flury L, Meyer ET, Wiegand R.* Is there a genetic relationship between alcoholism and depression? *Alcohol Res Health* 2002; 26(3): 233–40.
  34. *Curran GM, Flynn HA, Kirchner J, Booth BM.* Depression after alcohol treatment as a risk factor for relapse among male veterans. *J Subst Abuse Treat* 2000; 19(3): 259–65.
  35. *Nurnberger JI Jr, Foroud T, Flury L, Su J, Meyer ET, Hu K, et al.* Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5): 718–24.
  36. *Heinz A, Weingartner H, George D, Hommer D, Wolowitz OM, Linnoila M.* Severity of depression in abstinent alcoholics is associated with monoamine metabolites and dehydroepiandrosterone-sulfate concentrations. *Psychiatry Res* 1999; 89(2): 97–106.
  37. *Laine TP, Ahonen A, Rasanen P, Tiihonen J.* Dopamine transporter availability and depressive symptoms during alcohol withdrawal. *Psychiatry Res* 1999; 90(3): 153–7.
  38. *Kiefer F, Horntrich M, Jahn H, Wiedemann K.* Is withdrawal-induced anxiety in alcoholism based on beta-endorphin deficiency? *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162(4): 433–7.
  39. *Sher L, Oquendo MA, Li S, Huang YY, Grunebaum MF, Burke AK, et al.* Lower CSF homovanillic acid levels in depressed patients with a history of alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(9): 1712–9.
  40. *Sher L.* Etiopathogenesis of depression in patients with alcoholism: role of changes in thyroid function. *Med Hypotheses* 2002; 59(2): 167–9.
  41. *Curran GM, Flynn HA, Kirchner J, Booth BM.* Depression after alcohol treatment as a risk factor for relapse among male veterans. *J Subst Abuse Treat* 2000; 19(3): 259–65.

42. Wells-Parker E, Williams M. Enhancing the effectiveness of traditional interventions with drinking drivers by adding brief individual intervention components. *J Stud Alcohol* 2002; 63(6): 655–64.
43. Beach SR, Fincham FD, Katz J. Marital therapy in the treatment of depression: toward a third generation of therapy and research. *Clin Psychol Rev* 1998; 18(6): 635–61.
44. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(11): 971–83.

Rad je primljen 7. IV 2005.

### Abstract

Mandić-Gajić G. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(11): 833–839.

#### POSSIBILITY TO PREDICT THE DEVELOPMENT OF SECONDARY DEPRESSION IN PRIMARY ALCOHOLICS DURING ABSTINENCE

**Background/Aim.** The relationship between alcoholism and depression is observed in clinical trials. The factors which could predict persistence of secondary depression after alcohol withdrawal are not enough explored on admission. The differences between depressed (DA) and non-depressed (NDA) alcoholics regarding the degrees of severity of withdrawal, severity of depression and the intensity of cognitive disfunctions were explored on admission to investigate possibility of prediction of the development of secondary depression in alcoholics. **Methods.** A group of primary male alcoholics (n=86) was recruited during inpatient treatment. After 4 weeks alcoholics were divided in the DA group (n=43) and NDA (n=43) group according to the score on the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Clinical assessment of withdrawal, scoring on the Alcohol Dependency Severity Scale–ASD, and scoring on the Mini Mental Scale–MMSE were performed in all the participants on admission. The differences between the groups were tested by the Student's *t*-test. **Results.** The DA group showed the significantly higher severity of depression, higher levels of alcohol withdrawal symptoms and cognitive disfunctions than the NDA group on admission. **Conclusion.** The specific group of depressive alcoholics was shown to be characterized by the higher severity of alcoholism and depression on admission, which could predict prolonged, secondary depression. Early detection and concurrent therapy of secondary depression could improve the treatment, and reduce the relapse of alcoholism.

**Key words:** alcoholism; depression; comorbidity; substance withdrawal syndrome; prognosis; recurrence.