

# TRETMAN DEPRESIJE NAKON AKUTNE FAZE POREMEĆAJA

## TREATMENT OF DEPRESSION AFTER ACUTE PHASE OF THE DISORDER

Vladimir Knežević<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za psihijatriju, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Vladimir Knežević

Medicinski fakultet u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Srbija

vladimir.knezevic@mf.uns.ac.rs

### Sažetak

**Uvod:** Depresija predstavlja jedan od najprevalentnijih i po svom javno-zdravstvenom uticaju najznačajnijih mentalnih poremećaja. Efikasnost i bezbednost aktuelno dostupnih farmakoterapijskih opcija najčešće omogućava postizanje remisije kod pacijenata, ali se nedovoljno pažnje posvećuje nastavku lečenja. Svrha ovog revijalnog rada je podsećanje kako psihijataru, tako i lekara opšte medicine na potrebu za kontinuiranom tretmanu nakon postizanja remisije u akutnoj fazi bolesti, a u cilju prevencije pojave narednih epizoda poremećaja.

**Metod:** Razmatrane su i prikazane preporuke i zaključci najrelevantnijih domaćih i stranih vodiča kliničke prakse za lečenje depresije, kao i rezultati istraživačkih radova koji su se bavili navedenom problematikom.

**Rezultati:** Sva dostupna literatura, baš kao i klinička praksa, ukazuju na neophodnost kontinuirane tretmana depresije u trajanju od najmanje 6-9 meseci nakon postizanja remisije u akutnoj fazi poremećaja, i to istom vrstom i istom dozom antidepresiva kako ne bi došlo do skoro izvesnog relapsa. Nakon toga, neophodno je uzeti u obzir faktore rizika za rekurenciju u koje se ubrajaju: veći broj prethodnih epizoda, prethodne psihotične epizode, prisustvo komorbidnih mentalnih ili somatskih poremećaja, prisustvo psihosocijalnih stresora, a

sve kako bi se odlučilo o dužini trajanja faze naredne etape lečenja, odnosno faze održavanja, korišćenjem terapije koja je prethodno dovela do remisije.

**Zaključak:** Neophodno je kontinuirano podsećanje psihijataru, lekara opšte medicine, pacijenata i njihovih porodica da postizanje remisija nakon akutne epizode depresije nikako ne omogućava diskontinuiranje terapije zbog visokog stepena od rekurentnosti ovog poremećaja.

**Ključne reči:** depresija, antidepresivi, faza kontinuirane, faza održavanja

### Uvod

Depresivni poremećaj je zbog svoje učestalosti i javno-zdravstvenog značaja u fokusu savremenih psihijatrijskih istraživanja. Poznato je da se opšta prevalencija depresije tokom proteklih decenija kontinuirano povećava<sup>1</sup>. Učestalost depresivnosti se, mereno skalama kliničke procene, u zemljama Evropske unije procenjuje na preko 6%, sa variranjem od oko 3,0% u Grčkoj do preko 9,0% u Nemačkoj<sup>2</sup>. Najaktuelnije domaće istraživanje je pokazalo da u Srbiji postoji 5,7% osoba sa depresivnošću koja zahteva neki vid podrške ili tretmana<sup>3</sup>. Pored velikog broja zahvaćenih osoba, važno je napomenuti da čak 2/3 depresivnih ljudi zbog simptomatike poremećaja doživljava značajnu ličnu patnju, kao i onesposobljenost u pogledu porodične, radne i društvene funkcionalnosti<sup>4, 5</sup>. U prilog značaja ovog poremećaja navodi se i činjenica da je većina ljudi koji su izvršili suicid bolovala od depresije<sup>6</sup>. Verovatnoća da će izvršiti suicid u toku života je pet puta veća kod osoba koje boluju od depresije, kada se poredi sa populacijom bez psihijatrijskog poremećaja<sup>7</sup>. Pored toga, komorbiditet depresije i telesnih bolesti nosi lošiju prognozu za oba poremećaja. U tom smislu je zanimljiv podatak da kod osoba sa dijabetesom koje boluju od depresije postoji značajno veći rizik za komplikacije u vidu amputacija, slepila i demencije<sup>8</sup>. Pored toga, istraživanja pokazuju i da je kod depresivnih pacijenata koji ne boluju od kardiovaskularnih bolesti relativni rizik za razvoj

srčane bolesti povećan za 200%, u poređenju sa osobama koje ne boluju od depresije<sup>9</sup>.

Depresivne poremećaje karakteriše depresivno raspoloženje, gubitak interesovanja i zadovoljstva, što je praćeno drugim kognitivnim, bihevioralnim ili neurovegetativnim simptomima koji značajno utiču na sposobnost pojedinca da funkcioniše. Napominje se i da depresivni poremećaj ne treba dijagnostikovati kod osoba koje su ikada imale maničnu, mešovitu ili hipomaničnu epizodu, jer bi to ukazivalo na dijagnozu bipolarnog poremećaja<sup>10</sup>.

Nažalost, stručnjaci u oblasti mentalnog zdravlja su često svedoci činjenice da pacijenti prestaju da koriste terapiju nakon postizanja remisije u akutnoj fazi bolesti, a što dovodi do velikog i značajnog rizika za nastanak relapsa poremećaja. Prethodno navedeno može biti posledica neznanja o toku poremećaja, neželjenih efekata terapije, ali i nedopustivo često zbog nepotpunog rada medicinskih stručnjaka.

## Cilj

Cilj ovog revijalnog rada je da naglasi potrebu za kontinuiranom adekvatnog antidepresivnog tretmana nakon akutne faze depresije i postizanja stanja simptomatske remisije, a sve u cilju prevencije recidiva ili relapsa poremećaja.

## Metod

Ovaj revijalni rad je sistematski pregled domaćih i stranih smernica za lečenje depresivnog poremećaja, kao i originalnih istraživačkih radova koji su razmatrali navedenu problematiku.

## Rezultati i diskusija

### Akutna faza depresije

Prva ili akutna faza lečenja depresije podrazumeva uvođenje antidepresiva i/ili psihoterapije, u zavisnosti od karakteristika epizode i toka poremećaja. Cilj ove faze lečenja koja prosečno traje 4-12 nedelja je postizanje remisije i povratak pacijenta na premorbidni nivo funkcionisanja<sup>11</sup>. S obzirom na dokazanu efikasnost dostupnih terapijskih opcija akutni kratkotrajni ishod lečenja depresije je obično povoljan, pri čemu većina pacijenata pokazuje poboljšanje, dok 20–30% njih ima parcijalnu remisiju s rezidualnim simptomima. Rano poboljšanje, definisano kao više od 20% redukcije simptoma na skalama kliničke procene, nakon 2-4 nedelje korelira sa odgovorom i remisijom nakon 6-12 nedelja. Nepostizanje ranog poboljšanja nakon 2-4 nedelje je takođe prediktor kasnijeg nedovoljnog odgovora na antidepresiv<sup>12</sup>.

Depresija se u modernoj psihijatriji posmatra kao rekurentni, a ne samo akutni poremećaj, jer se kod najvećeg broja pacijenata opserviraju recidivi i/ili rezidualni simptomi.

Prethodno navedeno bitno utiče na planiranje lečenja u smislu terapijskih ciljeva i algoritama.

Kako bismo razmotrili simptomatiku, klinički tok i terapijske opcije potrebno je podsetiti se terminologije u vezi sa depresivnim poremećajem koja se najčešće koristi kako u istraživanjima, tako i u praksi<sup>11</sup>.

Remisija podrazumeva stanje bez depresivnih simptoma. U istraživanjima se remisija najčešće definiše skorom manjim od 8 na Hamiltonovoj skali za procenu depresije (HDRS). U kliničkoj praksi remisija bi podrazumevala ne samo odsustvo depresivnih simptoma, nego i oporavak u kontekstu svakodnevnog funkcionisanja.

Terapijski odgovor se definiše kao redukcija od najmanje 50% skora na skali HDRS. Iako se radi o klinički značajnom poboljšanju, kod ovih pacijenata rezidualni simptomi mogu biti veoma izraženi i bitno uticati na socijalno i profesionalno funkcionisanje.

Parcijalni terapijski odgovor podrazumeva redukciju između 25 i 50% na skali HDRS. Kod ovih pacijenata često se savetuje pojačavanje (augmentacija) započetog tretmana, pošto zamena antidepresiva nosi rizik od gubitka efekata već primenjene terapije.

Izostanak odgovora na primenjenu antidepresivnu terapiju podrazumeva redukciju skora na skali HDRS za manje od 25%. Kod ovih pacijenata preporučuje se zamena antidepresivne terapije.

Rezidualni simptomi mogu obuhvatiti nesanicu, umor, psihičku i somatsku anksioznost, izraženu reaktivnost na psihosocijalne stresore, pesimizam, disforiju, promene ličnosti i bitno uticati na socijalno i profesionalno funkcionisanje, a njihovo prisustvo upućuje na visok stepen rizika od relapsa ili pojave nove epizode poremećaja.

Oporavak od depresivne epizode podrazumeva odsustvo i neraspoloženja i redukovano interesovanja, uz prisustvo ne više od tri preostala simptoma velike depresije tokom tri nedelje.

Relaps predstavlja ponovno javljanje depresivnih simptoma u periodu kraćem od šest meseci nakon akutnog odgovora na terapiju i smatra se delom prethodne epizode depresivnog poremećaja.

Recidiv podrazumeva pojavu depresivnih simptoma nakon više od šest meseci od oporavka od prethodne epizode i odgovarao bi javljanju nove epizode depresivnog poremećaja.

### Komplijansa

Mada nedovoljno naglašavano u praksi, jasno je da je u tretmanu mentalnih poremećaja uspostavljanje terapijske alijanse od suštinskog značaja. U tom cilju je neophodna konsultacija sa pacijentom prilikom donošenja odluka o njegovom lečenju. Međutim, i pored toga mogu

se javiti problemi u ovom smislu, a koji mogu biti prouzrokovani kako psihopatologijom osnovnog poremećaja, tako i manjkom znanja ili napora terapeuta. Psihijatar treba da proceni i prihvati potencijalne barijere za adherencu: nedostatak motivacije, ekscesivni pesimizam zbog depresije, neželjene efekte terapije, probleme u terapijskom odnosu, kao i ekonomske ili kulturalne barijere u tretmanu. Pored toga, psihijatar treba da saraduje i sa porodicom pacijenta kako bi se minimizirao potencijalni uticaj prethodno navedenih faktora. Kao dodatak, psihijatar treba da podstakne pacijenta da artikuliše bilo kakav strah ili zabrinutost u vezi sa tretmanom nakon čega treba dati realnu procenu o očekivanjima tokom različitih faza tretmana, uključujući i procenu dužine trajanja do odgovora na terapiju i važnosti adherence za uspešan tretman i profilaksu<sup>11</sup>.

### Lečenje nakon akutne faze i postizanja remisije

Istraživanja pokazuju da oko 30% osoba doživi relaps tokom prve godine nakon postizanja remisije akutne epizode, dok 70–80% u daljem toku ima još najmanje jednu depresivnu epizodu<sup>13</sup>. Postoji i podatak da je broj pacijenata koji dožive relaps unutar 6 meseci nakon akutne epizode oko 20%, dok se pored toga navodi da se relaps unutar 6 meseci očekuje kod čak 85% koji su imali tešku depresivnu epizodu koja je bolnički lečena<sup>14</sup>.

Nakon akutne faze lečenja i uspostavljanja stanja remisije nastupa period u kom je terapijski cilj sprečavanje relapsa i recidiva. Domaće smernice i smernice Američke psihijatrijske asocijacije post-akutni tretman depresije razdvajaju na fazu kontinuirane, koja ima za cilj sprečavanje relapsa i fazu održavanja, koja ima za cilj prevenciju novih epizoda depresije<sup>11, 14</sup>. Sa druge strane, kanadske i smernice Svetske federacije udruženja za biološku psihijatriju, prethodno navedene dve faze post-akutnog lečenja depresije (kontinuiranu i održavanje) nazivaju zajedničkim imenom – fazom održavanja<sup>15, 16</sup>. Bez obzira na nazive faza tretmana, princip u lečenju depresivnog poremećaja je da se ukoliko je pacijent povoljno odreoagovao na primenjenoj farmakoterapiji, nastavlja sa istim medikamentima u istoj dozi i u narednom periodu. Preporuka je da čak i pacijenti nakon prve epizode nekomplikovane depresije koji pokazuju zadovoljavajući odgovor na terapiju treba i nadalje da primaju punu terapijsku dozu antidepresiva još bar 6-9 meseci nakon postizanja pune remisije. Nakon toga, pacijenti koji imaju faktore rizika za rekurenciju treba da nastave farmakoterapijski tretman bar još 2 godine ili više<sup>11, 14, 15</sup>.

U Tabeli 1 navedeni su najznačajniji faktori rizika za relaps/rekurenciju.

Prethodno navedni princip ima uporište u dokazima da postoji značajan rizik od relapsa/rekurencije kada se antidepresivi obustave unutar 6 meseci<sup>17</sup>. U istraživanjima se navodi da je 33-56% pacijenata koji nisu nastavili tretman nakon simptomatske remisije relapsiralo. Istovremeno je relapsiralo samo 7-26% pacijenata koji su nastavili da koriste antidepresive<sup>18</sup>. Novi dokazi podržavaju ovu

preporuku za terapijom održavanja u smislu da savremena istraživanja pronalaze značajan benefit ove faze, u odnosu na placebo<sup>19</sup>. Međutim, čak i pored adekvatnog tretmana održavanja, farmakoterapija se ne može smatrati sigurno

**Tabela 1.** Faktori rizika za relaps/rekurenciju

Faktori rizika za relaps/rekurenciju depresivne epizode
Prethodne frekventne, rekurentne epizode
Prethodne teške epizode (psihotične, suicidalnost)
Prethodne hronične epizode
Prisustvo komorbidnog psihijatrijskog ili somatskog oboljenja
Prisustvo rezidualnih simptoma
Prethodne teraporezistentne epizode
Psihosocijalni stresori
Početak poremećaja u mlađoj životnoj dobi
Duže trajanje epizode pre početka lečenja
Odsustvo bračnog partnera
Psihijatrijski hereditet
Negativni kognitivni stil
Perzistentni poremećaj spavanja

uspešnom u prevenciji relapsa i rekurencije koji i dalje postoje kod oko 25% pacijenata<sup>20</sup>. Između 50 i 85% pacijenata će imati bar još jednu epizodu, obično unutar 2-3 godine, dok je broj epizoda depresije značajno povezan sa mogućnošću rekurencije, pa se tako rizik povećava za 16% nakon svake naredne epizode<sup>20, 21</sup>. Još uvek nije jasno da li su neki relapsi tokom faze održavanja proizvod gubitka terapijske efikasnosti leka, fenomena koji se naziva tahifilaksom, ali je sigurno da puno takvih relapsa nastaje u vezi sa neadekvatnim profilaktičkim efektima medikamenata. Kada relapsi nastanu, kliničari tipično reaguju koristeći strategije koje koriste i kod parcijalnih odgovora na tretman, kao što su povećanje doze antidepresiva, promena antidepresiva ili dodavanje drugog leka ili psihoterapije<sup>14</sup>.

### Diskontinuiranje tretmana

Ako faza održavanja nije indikovana, stabilni pacijenti nakon faze kontinuirane mogu biti razmotreni za diskontinuiranje tretmana. Odluka da se prekine tretman treba da bude bazirana na istim faktorima koje smo uzeli u obzir kada smo odlučivali da li je potreban tretman održavanja, uključujući verovatnoću rekurencije, frekvencu i težinu prethodnih epizoda, perzistiranje depresivnih simptoma nakon oporavka, prisustvo komorbidnih poremećaja, kao i želje pacijenta. U pogledu tajminga, pacijenti ne treba da prekidaju lekove pre

praznika, značajnih ili stresnih događaja. Najveći rizik za relaps postoji u prva 2 meseca nakon diskontinuacije tretmana. Kada se ukida farmakoterapija neophodno je redukovati dozu tokom bar nekoliko nedelja, jer takvo smanjenje doze omogućava detekciju eventualnih simptoma dok pacijenti još uvek koriste lek, kada je moguće vratiti se na punu dozu leka u slučaju potrebe<sup>22</sup>. U periodu smanjenja doze antidepresiva koji se naziva i periodom visoke vulnerabilnosti sprovodi se sistematska procena simptoma, neželjenih efekata, adherence i funkcionalnog statusa pacijenata. Ako redukcija doze rezultuje povratkom simptoma, antidepresiv treba vratiti na osnovnu dozu bar još tokom sledećih 6 meseci pre novog pokušaja diskontinuacije<sup>16</sup>.

Značaj postepenog smanjenja doze antidepresiva ogleda se i u minimiziranju incidence sindroma diskontinuacije. Simptomatika sindroma diskontinuacije (simptomi slični

gripu, insomnija, mučnina, nestabilnost, uznemirenost), kada se antidepresivi naglo ukinu, može nastupiti kod do 40% pacijenata. Potrebno je temeljno razmotriti eventualno postojanje sindroma diskontinuacije jer se njegovi simptomi, koji mogu uključiti poremećaj raspoloženja, energije, spavanja i apetita, mogu zameniti za simptome relapsa depresije.

Simptomatika depresije koja nastupi nakon diskontinuacije antidepresivne terapije treba da bude shvaćena kao naredna epizoda poremećaja, kada treba ordinirati adekvatnu terapiju za akutnu fazu, a koja je praćena fazom kontinuirane i eventualno fazom održavanja. U ovom slučaju preporučuje se reinstaliranje tretmana na koji je pacijent dobro odreagovao tokom prethodne akutne faze<sup>23</sup>.

## Zaključak

Značaj depresivnog poremećaja proističe iz njegove učestalosti i značajnih negativnih posledica na kvalitet života pacijenata. Aktuelni vodiči i klinička praksa ističu da je nakon akutne faze lečenja, neophodno nastaviti tretman kroz fazu kontinuirane i eventualno fazu održavanja, što značajno redukuje mogućnost relapsa i rekurenciju simptoma. U cilju unapređenja zdravlja i konsekvantnog kvaliteta života neophodno je kontinuirano insistirati na edukaciji pacijenata, njihovih terapijskih saradnika, izabranih lekara, ali i psihijatara, u pogledu pravovremenog i adekvatnog tretmana depresije.

## Abstract

**Introduction:** Depression is one of the most prevalent and, in terms of its public health impact, the most significant mental disorders. The effectiveness and safety of the currently available pharmacotherapeutical options most often make it possible to achieve remission in patients, but insufficient attention is paid to the continuation of treatment.

The purpose of this review is to remind both psychiatrists and general practitioners about the need to continue treatment after achieving remission in the acute phase of depression, in order to prevent the occurrence of relapse or recurrence of the disorder.

**Method:** The recommendations and conclusions of the most relevant domestic and foreign clinical practice guidelines for the treatment of depression, as well as experimental works that dealt with the aforementioned issues, were discussed and presented.

**Results:** All available literature, as well as clinical practice, indicate the necessity of continuing the treatment of depression for at least 6-9 months after achieving remission in the acute phase of the disorder, with the same type and the same dose of antidepressants in order to avoid an almost certain relapse. After that, it is necessary to take into account risk factors for recurrence, which include: greater number of previous episodes, previous psychotic episodes, the presence of comorbid mental or somatic disorders, psychosocial stressors, all in order to decide the length of the next stage of the treatment, maintenance phase, using therapy that previously led to remission.

**Conclusion:** It is necessary to continuously remind psychiatrists, general practitioners, patients and their families that achieving remissions after an acute episode of depression does not allow treatment discontinuation due to the high degree of recurrence in this disorder.

**Keywords:** depression, antidepressants, continuation phase, maintenance phase

## Literatura

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545–602.
2. Hapke U, Cohrdes C, Nübel J. Depressive symptoms in a European comparison - results from the European Health Interview Survey (EHIS) 2. *JHM*. 2019;4(4):57-65.
3. Marić NP, Knežević G, Terzić-Šupić Z, Mihić L, Pejović-Milovačević M, Lazarević L, et al. Povodom međunarodnog dana mentalnog zdravlja istraživački tim projekta CoV2Soul.RS iznosi preliminarne podatke o depresivnosti u Srbiji danas. *Srpski medicinski časopis Lekarske komore*. 2021;2(4):337-41. (Serbian)
4. Substance Abuse and Mental Health Service Administration (SAMHSA), Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2015). Behavioral health trends in the United States: Results from the 2014 national survey on drug use and health (HHS Publication No. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50). Retrieved from [www.samhsa.gov/data/](http://www.samhsa.gov/data/)
5. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013;43:471–81.
6. Ponsoni A, Branco LD, Cotrena C, Shansis FM, Grassi-Oliveira R, Fonseca RP. Self-reported inhibition predicts history of suicide attempts in bipolar disorder and major depression. *Compr Psychiatry*. 2018;82:89–94.
7. Nock MK, Hwang I, Sampson NA, Kessler RC. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: Results from the national comorbidity survey replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(8):868–76.
8. Simon GE, Katon WJ, Lin EHB, Ludman E., Von Korff M., Ciechanowski P, Young BA. Diabetes complications and depression as predictors of health service costs. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27(5):344–51.
9. Wulson LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003;65(2):201–10.
10. [icd.who.int](http://icd.who.int). 2022. ICD-11. [online] Available at: [icd.who.int/en](http://icd.who.int/en) [Accessed 28 April 2022].
11. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2011. (Serbian)
12. Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. Early switching strategies in antidepressant non-responders: current evidence and future research directions. *CNS Drugs*. 2014;28:601-9.
13. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):411-23.
14. American Psychiatric Association. 2010. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2010.
15. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):540-60
16. Bauer M, Pfening A, Severus E, Whybrow P, Angst J, Moller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:334–85.
17. Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, Sum MY, Sim K. Durati on of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:75-6.
18. Hirschfeld RM. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry*. 2001;Suppl 42;S4–8.
19. Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;19(2):pyv076.
20. Solomon DA, Leon AC, Mueller TI, Coryell W, Teres JJ, Posternak MA, Judd LL, Endicott J, Keller MB: Tachyphylaxis in unipolar major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:283–90.
21. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee BH, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:513–20.
22. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom*. 2015;84:72–81.
23. Fava M, Schmidt ME, Zhang S, Gonzales J, Raute NJ, Judge R. Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 2: reinitiation of antidepressant treatment. *Psychother Psychosom*. 2002;71:195–9.

**Konflikt interesa:** Nema

**Primljeno:** 01. 08. 2022.

**Prihvaćeno:** 17. 08. 2022.

**Onlajn:** 10. 09. 2022.