

Sekundarna depresija kod alkoholičara – klinički značaj

Gordana Mandić-Gajić

Vojnomedicinska akademija, Klinika za psihijatriju, Beograd

K l j u č n e r e č i : alkoholizam; depresija; komorbiditet; lečenje, ishod; apstinentski sindrom; protokoli, klinički.

K e y w o r d s : alcoholism; depression; comorbidity; treatment outcome; substance withdrawal syndrome; clinical protocols.

Uvod

Simptomi depresije su najčešći simptomi psihičkih poremećaja koji se javljaju u toku detoksikacije i rane apstinencije kod alkoholičara. Uprkos tome što se veći broj istraživača slaže oko visoke incidencije ovih simptoma, istraživanjem su dobijene veoma neujednačene vrednosti od 3 do 98% (1). Smatra se da je velika disperzija simptoma depresije posledica primene različitih instrumenata za procenu depresije i uticaja dužine trajanja apstinencije od alkohola (2).

Da bi se postavila dijagnoza depresije neophodno je isključiti prisustvo drugih oboljenja i direktno dejstvo supstancija kao što su alkohol i drugi psihoaktivni agensi. Depresija obuhvata veliki spektar poremećaja, heterogene etiologije, od blagih do vrlo teških oblika. Granice između pojedinih podtipova su fleksibilne i kod istog bolesnika klinička slika može se pomerati kroz različite oblike spektra depresije.

Pojam sekundarne depresije nema jasno etiopatogenetsko značenje, već podrazumeva da alkoholizam hronološki prethodi depresiji. U stručnoj i naučnoj javnosti još uvek traje rasprava u vezi nerešenog pitanja prirode povezanosti alkoholizma i sekundarne depresije. Takođe se postavlja pitanje dužine perioda apstinencije posle koga možemo tvrditi da depresija nije posledica sindroma apstinencije, već da se radi o sekundarnoj depresiji kod primarnog alkoholizma.

Schuckit i sar. predlažu da se pitanje kauzalnosti i distinkcije primarno/sekundarno kod alkoholizma i depresije utvrdi pomoću hronološkog redosleda pojavljivanja. Primarni je onaj poremećaj koji se prvi pojavi u toku životne

istorije pojedinca. Zatim se uvažava hijerarhijski poredak po kome je teži poremećaj primarni (3). Četvrta revizija Dijagnostičkog i statističkog priručnika američkog udruženja psihijata donela je izvestan napredak u rešavanju ovog problema tako što se dijagnoza velike depresije kod alkoholičara postavlja u dva slučaja: a) pre pojave alkoholnih intoksikacija i/ili alkoholnog povlačenja i b) po isteku četiri nedelje od prestanka konzumiranja alkohola. Između ta dva perioda može da postoji samo alkoholom indukovana depresija koja se smatra posledicom sindroma apstinencije i prolazi spontano. Depresija koja se održava i nakon četiri nedelje apstinencije smatra se sekundarnom i zahteva lečenje.

Do pre nekoliko godina stručna javnost na polju psihijatrije nedovoljno je obraćala pažnju na depresiju koja se javljala na početku i u toku rane apstinencije od alkohola. U naturalističkoj prospektivnoj studiji sprovedenoj tokom perioda od tri godine ustanovljeno je da su depresija i ishod lečenja alkoholizma značajno povezani, bez prisustva dokaza o jakoj, direktnoj uzročnoj vezi (4). Komorbidni depresivni poremećaj ustanovljen nakon tri nedelje apstinencije predstavlja najveći rizik za pojavu relapsa (5). Praćenjem lečenih alkoholičara utvrdilo se da nakon pet meseci češće dolazi do relapsa kod onih koji su imali izraženiju depresiju na početku apstinencije (6). Istraživanje prevencije relapsa po modelu Alana Marlatta pokazalo je da je najčešća determinanta za relaps kod lečenih muškaraca, alkoholičara, bilo depresivno raspoloženje (7).

Standardni program lečenja alkoholičara pored detoksikacije obuhvata primenu anksiolitika i averzivnih farmakoloških sredstava uz grupnu psihoterapiju. Procena i lečenje depresivnosti prilikom prijema i po završetku sindroma apsti-

nencije nisu uvedeni u rutinsku kliničku praksu. Razlog za to je što većina bolesnika ne ispoljava klinički upadljivu, veliku depresiju, kao i empirijsko zapažanje da se simptomi depresije u velikoj meri spontano povlače u toku rane apstinencije.

Pokazalo se da je bio potcenjen značaj postapstinent-skih depresija blagog stepena. Višegodišnjim prospektivnim istraživanjem utvrđeno je da su blage i supsindromske depresije, koje ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterijume važećih klasifikacija mentalnih poremećaja za depresivni poremećaj, povezane sa značajnim psihosocijalnim oštećenjima. Pojava depresije blagog stepena u ranoj apstinenciji povezana je sa većim rizikom za relaps, suicid i razvoj kasnijih težih stepena depresije u odnosu na alkoholičare koji nisu bili depresivni (8).

Sa novim saznanjima otvara se sve veći prostor za izučavanje starih i novih nerešenih pitanja uzajamnih veza između alkoholizma i depresije sa ciljem da se stečena saznanja upotrebe u unapređenju dijagnostike i terapije alkoholičara sa sekundarnom depresijom u toku rane apstinencije od alkohola.

Epidemiologija depresije kod alkoholizma

Velike internacionalne epidemiološke studije i kliničke studije u koji su uključivani lečeni alkoholičari ukazuju na povezanost između zavisnosti od alkohola i depresije (9, 10). Utvrđeno je da 45% osoba sa poremećajem zbog upotrebe alkohola imaju bar još jedan komorbidni psihijatrijski poremećaj, od kojih su najčešći afektivni i anksiozni poremećaji, zatim zloupotreba drugih supstancija i antisocijalni poremećaj ličnosti (APL) (11).

Alkoholizam i depresija grupišu se zajedno sa stopom koja je skoro dvostruko veća nego što bi se očekivalo prema prevalenciji za pojedini od ova dva poremećaja u opštoj populaciji. Osobe sa velikim depresivnim poremećajem imaju sklonost da u toku života razviju i alkoholizam u oko 10% slučajeva, što odgovara prevalenciji alkoholizma u opštoj populaciji. Alkoholičari su, u odnosu na opštu populaciju, više skloni da imaju veliki depresivni poremećaj, koji se kod njih javlja sa incidencijom od 33% (12).

Povezanost alkoholizma i depresije najčešće se proučava u subpopulaciji lečenih alkoholičara. Kod njih se prevalencija depresivnih poremećaja kreće od 15 do 67%. Smatra se da se kod 80–90% depresivnih alkoholičara radi o primarnom alkoholizmu (13). Kod 20–25% depresivnih alkoholičara simptomatologija depresije perzistira nedeljama i mesecima po uspostavljanju apstinencije, što ukazuje da je rizik za depresiju veći kod alkoholičara koji održavaju apstinenciju nego u opštoj populaciji. Podaci iz nacionalne longitudinalne studije na uzorku od 6 050 lečenih alkoholičara pokazuju da prethodna zavisnost od alkohola povećava rizik za aktuelnu tešku epizodu depresije više od 4 puta kod alkoholičara koji apstiniraju od alkohola i ne puše bar godinu dana u odnosu na opštu populaciju odraslih (starijih od 18 godina) u Sjedinjenim Američkim Državama (14).

Etiologija depresije kod alkoholičara

Alkoholizam i depresija su složeni psihijatrijski poremećaji koji imaju kontinuum od normalnosti, sa fluidnim prelazom od blagih, do teških oblika ispoljavanja. Njihova pojava je multifaktorski uslovljena brojnim biološkim, psihološkim i psihosocijalnim faktorima. Kada se pojave istovremeno kod jedne osobe, uslozjava se problem njihovog razumevanja. Utvrđena je povezanost ova dva sindroma, ali bez konačnih odgovora o prirodi te veze, koja u osnovi može da ima različite mehanizme nastanka.

Pretpostavlja se da depresija kod alkoholičara može biti: 1) direktna posledica farmakološkog dejstva alkohola; 2) fiziološki odgovor na apstinenciju; 3) jedan aspekt ličnosti alkoholičara; 4) posledica psihosocijalnih stresora proizašlih iz životnog stila alkoholičara; 5) uslovljena zajedničkim etiološkim faktorima; 6) proizvod kombinacije dva ili više navedenih faktora (15, 16).

Povezanost alkoholizma i depresije u opštoj populaciji najčešće se objašnjava pogrešnim dijagnostikovanjem alkoholne intoksikacije i sindroma povlačenja alkohola kao sindroma depresije. Kliničkim i bazičnim istraživanjima utvrđeno je depresorno farmakološko dejstvo alkohola na psihičke i telesne funkcije, uz dezinhibiciju nagonskih aktivnosti. Prospektivna studija u opštoj populaciji Kanade pokazala je da pijenje preko pet pića dnevno može biti uzročni faktor velike depresije kod žena, dok redukcija količine i frekvencije upotrebe alkohola može prevenirati ovu pojavu (17).

Od bioloških faktora nastanka depresije kod alkoholičara posebna pažnja je posvećena izučavanju genetskih činilaca. Genetski animalni model za komorbiditet depresije i alkoholizma na pacovima pokazao je da su ova dva stanja pod odvojenom genskom kontrolom. Međutim, u istraživanjima u populaciji ljudi potvrđeno je da se kombinacija alkoholizma i depresije javlja porodično.

Jedna od hipoteza koja objašnjava često zajedničko pojavljivanje alkoholizma i depresije fokusira se na razlike u polu: pojava alkoholizma kod depresivnih žena može predstavljati „bolest depresivnog spektra“, poremećaj koji se kod žena ispoljava kao depresija, a kod muškaraca kao alkoholizam. Kod muškaraca sa primarnom depresijom alkoholizam bi bio odvojena bolest (18). Ispitivanje familijarne povezanosti alkoholizma i depresije pokazalo je da 74% žena alkoholičara ima primarnu depresiju, a kod muškaraca alkoholičara najčešće je zastupljen primarni alkoholizam sa učestalošću od 55%, dok je kod 29% zastupljen alkoholizam sa sekundarnom depresijom (19). Kod žena je izraženija i pojava kognitivnog deficita usled upotrebe alkohola (20).

Sprovedena je i sveobuhvatna studija sa ciljem da se identifikuju geni koji učestvuju u alkoholizmu i povezanim fenotipovima, uključujući i depresiju. Istraživači su definisali tri fenotipa: „alkoholizam“, „alkoholizam i depresija“ i „alkoholizam ili depresija“. Fenotip „alkoholizam ili depresija“ pokazao je značajnu genetsku vezu sa regionom na hromozomu 1. Smatra se da gen ili geni na hromozomu 1

могу predisponirati jednu osobu za alkoholizam, a drugu za depresiju (koja може бити индукована алкохолем) (21).

Зajеднички генетски ризик за депресију и алкохолну зависност може се објаснити и генетским ефектом трећег, заједничког коморбидног поремећаја, као што је антисоцијални поремећај личности или пушење. На великом узorkу близанца мушког пола установљено је да наслеђе учествује у настанку APL код 69%, великој депресији код 40% и зависности од алкохола код 56% испитаника. Од укупне генетске варијансе ризика за ове поремећаје генетски ефекат APL чини 38% за велику депресију и 50% за алкохолну зависност (22). Особе са комбинованом историјом алкохолизма и теške депресије у већем су ризику да пуше ради модулисања расположења него алкохоличари без депресије.

Neurohemijska теорија депресије базира се на функцијском или квантитативном deficitu биогених амина: хипосеротонеријска основа, смањена централна активност норадrenalina уз дисрегулацију допаминеријског система. У истраживањима алкохолизма у току детоксикацијског стреса утврђен је поремећај биогених амина који корелише са депресијом. Neuroбиолошки показатељи ове депресије укључују редукцију стопе обрта серотонина и норепинефрина. Самопrocena депресије код алкохоличара значајно је повезана са концентрацијом метаболита норепинефрина, 3-метокси-4-хидроксифенилгликола (MPHG) и 5-хидроксииндоламино киселине (5-HIAA), као и са концентрацијом деhidроepiandrosteron-sulfata (DHAЕ-S) у likvoru (23). У току алкохолне интоксикације прво долази до повећања серотонеријске активности, а затим до njene постепене редукције на субnormalни ниво. На основу тога се претпоставља да vulnerabilna личност има два разлога да пије: прво, да коригује „deficit“, а затим да коригује још већи deficit који је последица bifазног деловања алкохола на серотонин.

Претпоставља се да су пролазни симптоми депресије код алкохоличара повезани са допаминеријском дисфункцијом. Сprovedено је испитивање расположивог допаминског транспортера (DAT) помоћу *singl-foton pozitron* емисионе томографије (SPET) у току синдрома апстиненције и након успостављања апстиненције. Нађено је да је у оба периода редукван DAT (24). Динамичке промене beta endorfina (beta E) у плазми у току алкохолног синдрома апстиненције повезују се са анксиозношћу и депресијом. Ниво beta E је значајно нижи првог и четрнаестог дана од успостављања алкохолне апстиненције уз корелацију са adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) и инверзну корелацију са *жудњом* (*craving*) и анксиозношћу (25).

У синдрому апстиненције долази до значајне ендокрине дисфункције која је делимично последица и *rebound* ефекта дуготрајне патолошке homeostaze усled хроничне употребе алкохола. Алкохолем индуковане промене у тироидној функцији могу допринети развоју депресије код алкохоличара. Најкарактеристичнији је заравнjen одговор тиро-стимулишућег hormona (TSH) на тест давања тиротропног hormona (TRH), који се јавља код 50% алкохоличара у току акутног синдрома повлачења алкохола. Овакav одговор TSH на тест са TRH може се одржавати и после две године од успостављања апстиненције.

Registrovan је и хипотиреоидизам, који је повезан са редукваном централном серотонеријском активношћу (26). У процени поремећаја штитасте жлезде код алкохоличара потребно је испитати и uticaj оштећења jetre на повећање тироксин-vezујућег globulina (TBG), као и појаву malnutricije.

Утврђено је да усled акутног ефекта алкохола на хипоталамо-hipofizно-adrenalnu осу (HPA) долази до njene стимулације и повећане секреције кортикостероида. Настанак хиперкортизолемије одвија се претежно преко дејства алкохола на HPA осу, а мање преко оштећеног метаболизма кортизола у jetри. Хиперкортизолемија би могла да буде један од могућих механизма преко којих је алкохолизам повезан са депресијом. Смањење концентрације тестостерона код мушкарца алкохоличара такође се повезује са апстинентским и постапстинентским симптомима депресије. Estradiol стимулише конзумирање алкохола и агресију код мушкарца више преко механизма секундарне ароматизације тестостерона у estradiol него преко хипоталамо-hipofizно-gonadalне осе (1). Steroidни hormoni utiču на neurotransmitere, пре свега на серотонеријске receptore и обрт серотонина у мозгу, који је значајан у настанку депресије. Хронична тешка употреба алкохола неповољно utiče на макро- и микронutриенте. Сматра се да се побољшање стања депресије након апстиненције од алкохола делимично vezује за нормализацију статуса selena. Pored toga, deficit folata, B-12 vitamina и triptofana, који је прекурсор серотонина, могу допринети појави депресије у току алкохолизма (27–29).

Neuroфизиолошка истраживања указала су на постојање адитивног polisomnografskog ефекта алкохолизма и депресије. Алкохолизам доводи до поремећаја континуитета спавања који је сличан поремећају код депресије, али има више polisomnografsких промена (30). Повећана густина фазе спавања са брзим покретима очју (REM) предиктор је relapsa у наредна 3 месеца апстиненције код алкохоличара са или без секундарне депресије.

Имунске промене могу допринети појави соматских симптома и симптома депресије у току синдрома апстиненције. Код детоксикованих алкохоличара, без значајног оштећења jetre, утврђена је повећана продукција проинфламацијских цитокина: interleukina 6 (IL-6), фактор некрозе тумора алфа (TNF- α), стимулишућег фактора колонije granulocita и макрофага (GM-CSF), као и негативних имунорегулацијских протеина (IL-10 и IL-1RA) (31).

Pored pomenutih биолошких истраживања, разматрано је и учеће психолошких фактора у повезаности алкохолизма и депресије. Концепт психоанализе о сродности алкохолизма и депресије заснива се на оралној фиксацији и пасивно-орално-нарцистичкој оријентацији код оба поремећаја. Досадашњим испитивањима није доказано да постоји одређена јединствена конституција или тип личности који predisponira osobу за алкохолизам или појаву депресије. Једино се издвaja антисоцијални поремећај личности, код кога се често јавља коморбидни алкохолизам и депресија, што се делимично објашњава заједничком генетском predispoziciјом за сва три поремећаја (22).

Од димензија личности, које представљају трајну психолошку диспозицију, као фактор ризика за настанак депресије

kod alkoholičara izdvojio se neuroticizam. Osobe sa visokim neuroticizmom opisuju se kao anksiozne, zabrinute, često loše volje i depresivne, intenzivno reaguju na sve vrste draži, lako se uznemire i teško se prilagođavaju okolini. Utvrđeno je da profil ličnosti sa izrazito povećanim neuroticizmom i sniženom ekstraverzijom na upitniku ličnosti *Eysenck personal questionnaire* (EPQ) čini alkoholičara vulnerabilnim za razvoj sekundarne depresije (32). Alkohol izaziva pomak ponašanja ka ekstravertnom preko sedativno-inhibicijskog dejstva na više korteksne centre. Personalnu dispoziciju prema alkoholu čini sinteza dva činioca: a) psihička struktura ličnosti (značajna je za početak i tip pijenja) i b) biološka dispozicija (urođena ili stečena) koja je značajna za tok alkoholizma. Personalna dispozicija, kao povišen neuroticizam, stvara inicijalnu potrebu da se alkoholom privremeno ublaži nepodnošljiva realnost. Učestale intoksikacije alkoholom dovode do novih konflikata i javljanja novih neurotičnih i psihopatskih crta, koje umnožavaju neurotične tegobe i uspostavlja se *circulus vitiosus* uz veću mogućnost razvoja depresije.

Sa bihevioralnog stanovišta pokazano je da bespomoćnost i snižena samoefikasnost značajno i nezavisno posreduju između alkoholne zavisnosti i depresije. Alkoholičari koji razvijaju nezavisnu depresiju imaju kognitivnu vulnerabilnost i *coping* deficit (33). Povezanost alkoholizma i depresije manifestuje se i češćim pokušajima suicida, kao i izvršenim suicidima kod obe grupe bolesnika. Rizik za suicid kod alkoholičara je 2–3,4%, što je za 60–120 puta češće nego u nepsihijatrijskoj populaciji. Upotreba alkohola povećava sklonost ka suicidnom ponašanju (suicidne ideacije, suicidalne namere, pokušaji suicida i izvršeni suicidi) i kod alkoholičara i kod ostale populacije (34).

Sušтина dijagnoze alkoholizma zasniva se, ne samo na hroničnom prekomernom pijenju alkohola, već i na psihološkim, somatskim i psihosocijalnim problemima koje on izaziva. Indirektna uzročna veza pretpostavlja da alkoholna zavisnost izaziva životne probleme koji se nastavljaju sami ili supsekventno izazivaju seriju problema koji mogu dovesti do depresije. Psihosocijalni stres utiče na celokupno ponašanje, depresivno reagovanje, ali i na biološku podlogu stresa, koja zatim alkoholičara čini još vulnerabilnijim za sledeći stres, za depresiju, kao i za pojavu recidiva alkoholizma (35, 36).

Klinička slika depresije kod alkoholičara

Kliničkim istraživanjima je utvrđeno da alkoholičari sa depresijom imaju više sličnosti sa alkoholičarima bez depresije nego sa depresivnim bolesnicima (16). To je jedan od razloga zbog čega se kod ovih bolesnika na početku lečenja često previdi pojava sekundarne depresije. Prema kriterijumima Desete revizije međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) depresija je definisana kao sindrom koji obuhvata simptome poremećaja raspoloženja, fiziološkog funkcionisanja, kognicije i ponašanja. Težina depresije se određuje prema broju, tipu i stepenu izraženosti simptoma. Kar-

dinalni su simptomi depresivnog raspoloženja. Važno je napraviti razliku između pojave pojedinih simptoma depresije i sindroma depresije, odnosno poremećaja. Više istraživača primenjivalo je različite instrumente za kliničku procenu depresije kod alkoholičara. Pokazalo se da Hamiltonova skala depresivnosti (HSMD) (Hamilton, 1960), koja inače predstavlja „zlatni standard“ za merenje depresije, ima visoku senzitivnost (100%) i specifičnost (96%) u proceni intenziteta depresije kod alkoholičara. Wetterling i Jung-hanns (1) su ustanovili da su prolazni psihijatrijski simptomi bili česti i teški u toku alkoholne intoksikacije i sindroma apstinencije kod alkoholičara u kliničkim uslovima. Dominirali su depresija i anksioznost, koji su slični kao kod bolesnika sa poremećajima prilagođavanja, ali su se alkoholičari brže oporavljali. Prilikom prijema je jedna četvrtina alkoholičara ispoljavala tešku psihopatologiju, a posle 3 nedelje oko 10% je imalo simptome depresije i anksioznosti.

Utvrđeno je da alkoholičari na početku apstinencije imaju značajno češće i teže simptome depresije u odnosu na zdrave ispitanike. Rezultati koji su u kliničkom istraživanju dobijeni procenom pomoću HSMD na početku apstinencije ukazali su da je većina primarnih alkoholičara bila depresivna, sa pretežno blagim stepenom depresije. Mali broj je imao tešku depresiju ili su imali stanje bez depresije. Perzistentna depresija procenjena je posle četiri nedelje kod nešto više od trećine alkoholičara. Povećao se broj stanja bez depresije, dok se teška depresija povukla. Ova sekundarna depresija činila je konstelaciju prosečno blagog sindroma depresije sa najizraženijim simptomima depresivnog raspoloženja, potom anksioznosti, vegetativnih i najređe kognitivnih simptoma (32). Potvrđeni su rezultati drugih istraživača da je kvalitet simptoma depresije kod alkoholičara konsonantan sa simptomima kod depresivnih bolesnika, uprkos izraženoj anksioznosti i vegetativnoj ekscitaciji u toku sindroma apstinencije. Ovakvo ispoljavanje depresije odnosilo se na alkoholičare koji nemaju teške somatske i neurološke komplikacije.

Lečenje depresije kod primarnih alkoholičara

Dosadašnji program terapije uključivao je fazu početnog intenzivnog lečenja alkoholičara u trajanju od oko 2 meseca, bez procene i bez lečenja depresije. Za to vreme se alkoholičar nalazio u hospitalnim i poluhospitalnim uslovima. Nakon toga nastavljalo se ambulantno lečenje uz rad i boravak u prirodnom porodičnom i širem socijalnom miljeu, gde se ponovo izlagao brojnim izazovima za pojavu recidiva i direktno se suočavao sa ranijim komplikacijama svog pijenja.

Postapstinentne, 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 otkrivanje alkoholemije (37). U prevenciji i terapiji sindroma apstinencije redovno se primenjuju anksiolitici, dok se antidepresivi ne uključuju.

Poslednjih godina uvode se novi farmakološki agensi u lečenje depresije kod alkoholičara, a neki su još u fazi istraživanja. Primena antidepressiva iz grupe inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina smanjuje simptoma depresije kod alkoholičara. Uvođenje u lečenje gaba-aminobuterne kiseline (GABA) zasniva se na saznanju da se u toku sindroma apstinencije smanjuje njeno inhibitorsko dejstvo. Pokazalo se da GABA ima istu efikasnost kao i benzodiazepini, ali ispoljava brže dejstvo u redukciji anksioznosti, agitacije i depresije uz dobru podnošljivost i sigurnost (38).

Sve više se ispituje i uloga neurosteroida (steroidi koji se sintetišu *de novo* u centralnom nervnom sistemu) u nastanku depresije kod alkoholičara. Fluoksetin i indometacin regulišu sintezu alopregnanolona, tj. 3-alfa 5-alfa tetrahidprogesterona (THP) koji je GABA-ergijski neurosteroid i normalizuju njegov snižen nivo u plazmi u toku sindroma apstinencije. Smatra se da bi dopaminergijski antidepressivi mogli biti korisni u terapiji alkoholnog sindroma apstinencije (39). U toku primene akamprozata u prevenciji relapsa registrovana je redukcija žudnje (*craving*) za alkoholom. Neuropeptid Y ima snažni antistresni efekat kroz emocionalni i bihevioralni odgovor na stres, takođe reguliše i upotrebu alkohola. Pokazano je da je ovaj neuropeptid potencijalna farmakološka meta za poremećaje povezane sa stresom, uključujući depresiju, anksioznost i alkoholnu zavisnost (40).

Kao i u terapiji drugih oblika depresije, najefikasnijom se pokazala kombinacija antidepressiva i kognitivno-bihevioralne psihoterapije. Prilikom prospektivnog praćenja 4 074 osobe koje su prvi put lečene zbog alkoholizma u SAD, utvrđeno je da su alkoholičari sa depresijom bili za 35% manje skloni recidivima, ukoliko su pored standardnog grupnog terapijskog programa imali tri dodatne kratke individualne sesije sa savetovanjem. Ova kombinovana terapija

nije značajno uticala na ishod lečenja nedepresivnih alkoholičara (41). U dijagnostikovanju i praćenju ukupnog psihičkog stanja alkoholičara koristan je integrativni pristup, koji uključuje i ekspresivne psihoterapijske tehnike (42). Potrebna je psihoedukacija bolesnika o ulozi negativnih, pre svih depresivnih emocionalnih stanja u oporavku, a zatim trening kognitivno-bihevioralnih veština da bi se izborili sa rizikom za pojavu relapsa. Preporučuju se fleksibilni terapijski pristupi u vidu brze psiho-edukativne intervencije radi efikasnog suprotstavljanja simptomima depresije. Druga korisna mogućnost je oblik bračno/porodične terapije (43).

Zaključak

Sekundarna depresija u ranoj apstinenciji može značajno da utiče na tok i ishod lečenja alkoholičara. Ona smanjuje kognitivne sposobnosti alkoholičara i njihovu saradnju pri lečenju uz mogućnost pojave teške depresije, suicida i recidiva.

Grupa depresivnih alkoholičara je relativno mala subpopulacija primarnih alkoholičara, ali klinički je vrlo značajna. Pored redovnog programa za lečenje alkoholizma, ova grupa zahteva poseban terapijski pristup za depresiju sa kombinacijom farmakoterapije i psihoterapije.

Prilikom prijema alkoholičara na lečenje bilo bi potrebno da se u rutinsku kliničku praksu uvede skrining na depresiju uz ponovnu dijagnostičku procenu posle četiri nedelje radi distinkcije alkoholom indukovane depresije od sekundarne depresije. Lečenjem bi trebalo obuhvatiti ne samo sekundarnu depresiju teškog već i depresiju umerenog i blagog stepena.

Lečenje sekundarne depresije moglo bi popraviti ishod terapije alkoholizma i doprineti sprečavanju 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. *Brown SA, Schuckit MA.* Changes in depression among abstinent alcoholics. *J Stud Alcohol* 1988; 49(5): 412–7.
3. *Schuckit MA, Tipp JE, Bucholz KK, Nurnberger JI Jr, Hesselbrock VM, Crowe RR, et al.* The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction* 1997; 92(10): 1289–304.
4. *Hodgins DC, el-Guebaly N, Armstrong S, Dufour M.* Implications of depression on outcome from alcohol dependence: a 3-year prospective follow-up. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23(1): 151–7.
5. *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.
6. *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.
7. *Marlatt GA.* Taxonomy of high risk situations for alcohol relapse: evaluation and development of cognitive-behavioral model. *Addiction* 1996; 91 Suppl: S37–49.
8. *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.
9. *Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al.* Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264(19): 2511–8.
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. *Limosin F, Ad inverted question mark J, Gorwood P.* Relationships between antisocial personality and alcoholism: genetic hypotheses. *Eur Psychiatry* 2000; 15(2): 123–8.
12. *Schuckit MA.* Alcohol and depression: a clinical perspective. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 377: 28–32.
13. *Schuckit MA.* Genetic and clinical implications of alcoholism and affective disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143(2): 140–7.
14. *Hasin DS, Grant BF.* Major depression in 6050 former drinkers: association with past alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(9): 794–800.
15. *Merikangas KR, Risch NJ, Weissman MM.* Comorbidity and co-transmission of alcoholism, anxiety and depression. *Psychol Med* 1994; 24(1): 69–80.
16. *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.
17. *Limosin F.* Relationships between antisocial personality and alcoholism: genetic hypotheses. *Eur Psychiatry* 2000; 15(2): 123–8.
18. *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.
19. *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): 245–8.
20. *Crowe R.* Evidence for locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5): 718–24.
21. *Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, Nelson E, Goldberg J, Lyons MJ, et al.* Shared genetic risk of major depression, alcohol dependence, and marijuana dependence: contribution of antisocial personality disorder in men. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(12): 1125–32.
22. *Heinz A, Weingartner H, George D, Hommer D, Wolko-witz 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.
23. *Sher L, Oquendo MA, Li S, Huang YY, Grunebaum MF, Burke AK, et al.* Lower CSF homovanilic acid levels in depressed patients with a history of alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(9): 1712–9.
24. *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.
25. *Sher L.* Etiopathogenesis of depression in patients with alcoholism: role of changes in thyroid function. *Med Hypotheses* 2002; 59(2): 167–9.
26. *Sher L.* Role of selenium depletion in the etiopathogenesis of depression in patients with alcoholism. *Med Hypotheses* 2002; 59(3): 330–3.
27. *Preradović M, Mandić-Gajić G, Šundrić Z, Špirić Ž.* Clinical, biochemical, haemathological changes and polyneuropathy in alcohol dependence. *Engrami* 1996; 18: 21–6. (Serbian)
28. *Mandić-Gajić G, Špirić Ž, Samardžić R, Bjelica N.* Abnormalities of blood count among alcoholics. In: *Stojanović B, Rakić B, editors.* Psychiatry in the 1st Century: Proceedings of the International congress Health Perspective in the 21st century; 2003 June 4–8; Banja Luka. Banja Luka: Udruženje zdravlje za sve; 2003. p. 167–70. (Serbian)
29. *Gann H, van Calker D, Feige B, Cloot O, Bruck R, Berger M, et al.* Polysomnographic comparison between patients with primary alcohol dependency during subacute withdrawal and patients with a major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254(4): 263–71.
30. *Song C, Lin A, De Jong R, Vandoolaeghe E, Kenis G, Bosmans E, et al.* Cytokines in detoxified patients with chronic alcoholism without liver disease: increased monocyte cytokine production. *Biol Psychiatry* 1999; 45(9): 1212–6.
31. *Mandić-Gajić G.* Changes of characteristics on depression among alcoholics in the course of abstinence [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 2004. (Serbian)
32. *Kahler CW, Ramsey SE, Read JP, Brown RA.* Substance-induced and independent major depressive disorder in treatment-seeking alcoholics: associations with dysfunctional attitudes and coping. *J Stud Alcohol* 2002; 63(3): 363–71.
33. *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.
34. *Mandić-Gajić G, Samardžić R, Vuković T, Žujović T, Špirić Ž, Preradović M.* Clinical manifestation of alcoholism in war surroundings. Mental disorders and changes in social adaptation. In: *Stojaković B, Semiz Z, editors.* War medicine: Proceedings of the Congress of War Medicine, 2001 May 23–27; Banja Luka. Banja Luka: Udruženje gradana „Ratna medicina“; 2001. p. 93–9. (Serbian)
35. *Mandić-Gajić G, Preradović M, Špirić Ž, Šundrić Z, Samardžić R, Bjelica N.* The influence of war stressors on characteristics of alcoholism among patients in Day hospital from 1991st to 1995th year. In: *Raičević R, Špirić Ž, editors.* 70 Years of Military Psychiatry Service. Belgrade: PTT Srbija; 2002. p. 68–72. (Serbian)
36. *Merikangas KR, Gelenter CS.* Co-morbidity for alcoholism and depression. *Psychiatric Clinics of North America* 1990; 13(4): 613–32.

37. *Curran GM, Flynn HA, Kirchner J, Booth BM.* Depression after alcohol treatment as a risk factor for relapse among male veterans. *J Substance Abuse Treat* 2000; 19: : 259–65.
38. *Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Taggi F, Gasbarrini G,* et al. Gammahydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol clin Exp Res* 1999; 23(10): 1596–604.
39. *Romeo E, Pompili E, di Michele F, Pace M, Rupprecht R, Bernardi G,* et al. Effects of fluoxetine, indomethacine and placebo on 3 alpha, 5 alpha tetrahydroprogesterone (THP) plasma levels in uncomplicated alcohol withdrawal. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1(2): : 101–4.
40. *Heilig M, Thorsell A.* Brain neuropeptide Y (NPY) in stress and alcohol dependence. *Rev Neurosci* 2002; 13(1): : 85–94.
41. *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.
42. *Mandić-Gajić G.* Applying of Art Therapy in Day Hospital. In: *Raičević R, Špirić Ž,* editors. 70 Years of Military Psychiatry Service. Belgrade: PTT Srbija; 2002. p. 211–4. (Serbian)
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.

Rad je primljen 14. IV 2005. god.