

Pacientų, sergančių depresiniu sutrikimu gydymo antidepresnatais nepageidaujamų reiškinių stebėseną: tarptautinis sutarimas

Spausdinama *WFSBP*, Taylor & Francis, Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos leidimu.
Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2018; 19 Nr.1: 330–348

Seetal DODDA^{b, c, d}, Philip B. MITCHELL^f, Michael BAUER^g, Lakšmi YATHAM^h, Allan H. YOUNGⁱ,
Sidney H. KENNEDY^j, Lana WILLIAMS^a, Trisha SUPPES^k, Carlos Lopez JARAMILLO^l,
Madhukar H. TRIVEDI^m, Maurizio FAVAⁿ, A. John RUSH^o, Roger S. MCINTYRE^{p, q}, Michael E. THASE^f,
Raymond W. LAM^h, Emanuel SEVERUS^g, Siegfried KASPER^r ir Michael BERK^{a, b, c, d, e}

^aMedicinos mokykla, Barwon Health, Deakin universitetas, IMPACT SRC (Psichinės ir fizinės sveikatos bei klinikinio gydymo naujovės- Strateginių tyrimų centras), Džilongas, Australija

^bMelburno universiteto Psichiatrijos katedra, Melburnas, Australija

^cPsichinis Sveikatos vaistų ir alkoholio vartojimo paslaugos, Geelong universitetinė ligoninė, Barwon Health, Džilongas, Australija

^dOrygeno nacionalinis centras - Jaunimo psichikos sveikatos kompetencija, Parkvilis, Australija

^eFlorey neuromokslų ir psichinės sveikatos institutas, Parkvilis, Australija

^fNaujojo Pietų Velso universiteto Psichiatrijos mokykla ir Juodųjų šunų institutas, Sidnėjus, Australija

^gPsichiatrijos skyrius ir Psichoterapija, Carl Gustav Carus universitetinė ligoninė, Technische, Dresdno Universitetas, Vokietija

^hPsichiatrijos katedra, Britų Kolumbijos universitetas, Britų Kolumbija, BC, Kanada

ⁱPsichiatrijos medicinos katedra, Psichiatrijos institutas, Psichologija ir neuromokslai, Londono King's College, Didžioji Britanija ir Pietų Londonas bei Maudsley NHS Fondas, Londonas, Didžioji Britanija

^jToronto universiteto Psichiatrijos katedra, Torontas, ON, Kanada

^kVilniaus universiteto Psichiatrijos ir elgesio mokslų katedra Medicina, Stanfordo universitetas, Stanfordas, Kalifornija, JAV

^lPsichiatrijos departamentas, Universidad de Antioquia, Medeljinas, Kolumbija

^mTeksaso universiteto pietvakarių medicinos centro psichiatrijos katedra, Dalasas, Teksasas, JAV

ⁿKlinikinių tyrimų skyrius, Masačusetso bendr. ligoninė ir Harvardo medicinos mok., Bostonas, MA, JAV

^oSingapūro nacionalinis kunigaikščio medicinos universitetas Mokykla, Singapūras, Singapūras;

^pNuotaikos sutrikimų psichofarmakologijos skyrius, Toronto universitetas, Torontas, ON, Kanada;

^qSmegenys ir Pažinimo atradimų fondas, Torontas, ON, Kanada;

^rPerelmano medicinos mokyklos Psichiatrijos katedra, Pensilvanija, PA, JAV;

^sVienos medicinos universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos katedra, Viena, Austrija

SANTRAUKA

Tikslai. Šios rekomendacijos sukurtos siekiant užtikrinti pacientų, sergančių depresiniu sutrikimu (DS) (angl. *major depressive disorder*, *MDD*) saugumą ir padėti stebėti ir valdyti gydymo antidepresnatais nepageidaujamus poveikius. Rekomendacijomis siekiama informuoti gydytojus apie su gydymu susijusias rizikas ir apie metodus, kaip šias rizikas sumažinti.

Metodai. Ekspertai bendraautorai buvo pakviesti kontaktuojant su pagrindinių suinteresuotųjų šalių tarptautinių profesinių draugijų atstovais, dirbančiais DS gydymo srityje (ASBDD, CANMAT, WFSBP ir ISAD). Rankraštis buvo parengtas ir redaguotas, kol pasiektas galutinis susitarimas.

Rezultatai. Tinkamas rizikos įvertinimas prieš farmakoterapiją ir saugumo stebėjimas farmakoterapijos metu yra esminiai veiksniai, kad sušvelninti nepageidaujamus reiškinius, optimizuoti vaistinio preparato teikiamą naudą, įvertinti ir valdyti nepageidaujamus reiškinius, kai jie atsiranda. Farmakoterapijos rizikos veiksniai skiriasi atsižvelgiant į individualias paciento savybes ir skiriamą gydymo režimą. Rizikos veiksniai turi būti atidžiai įvertinti prieš pradėdant farmakoterapiją ir pasirenkamos tinkamos individualios gydymo taktikos. Kai kurie antidepresantai siejami su specifinėmis saugumo problemomis, kurios turi būti išspręstos.

Išvados. Antidepresantų sukeliamų nepageidaujamų reiškinių gydymui būtinas tinkamas vertinimas ir stebėjimas, siekiant pagerinti rizikos ir naudos santykį ir pagerinti klinikinius rezultatus.

Adresas susirašinėti: Seetal Dodd, E-mail: seetald@barwonhealth.org.au

1. ĮVADAS

Antidepresantai yra ketvirta dažniausiai išrašomų medikamentų kategorija Ekonominio bendradarbiavimo ir plėtros organizacijos (angl. *Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD*) šalyse, su didėjančia tendencija (Stuart ir kt., 2017). Antidepresantų vartojimas yra susijęs su skirtingo sunkumo ir pasireiškimo dažnio nepageidaujamų reiškinių rizika. Dažniausi šalutiniai reiškiniai yra galvos skausmas, pykinimas, ažitacija, slopinimas, seksualinės disfunkcijos, susilpnėjęs protinis aštrumas ir atmintis, svorio augimas bei metaboliniai sutrikimai (Anderson ir kt. 2012). Retesni ir sunkesni yra kardiologiniai (Dziukas ir Vohra 1991; Jasiak ir Bostwick 2014), ir neurologiniai (įskaitant traukulius) ir kepenų funkcijos nepageidaujami reiškiniai, taip pat ir galimai didesnė suicidiškumo rizika pauglystėje. Nepaisant subjektyvaus diskomforto ir gretutinių ligų, nepageidaujami reiškiniai yra dažniausia antidepresantų nutraukimo priežastis, kuri susijusi su didesne prastų gydymo rezultatų tikimybe (Keitner 2010). Taigi nepageidaujamų reiškinių, susijusių su antidepresantų vartojimu, valdymas yra svarbus dalykas tiek pacientų saugumui ir tiek realaus gydymo veiksmingumo padidinimui. Taigi nepageidaujamų reiškinių, susijusių su antidepresantų vartojimu, valdymas yra svarbus dalykas pacientų saugumui ir realaus pasaulio efektyvumo didinimui. Šiame kontekste svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad negydomas psichikos sutrikimas kelia daugybę rizikų ir neigiamų pasekmių, o rizika, kad liga yra negydoma, dažnai yra nepripažįstama (Berk ir Parker 2009).

Tarptautinė Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (WFSBP) darbo grupė yra parengusi vienpolių depresinių sutrikimų biologinio gydymo praktines rekomendacijas (Bauer ir kt. 2002a; Bauer ir kt. 2002b; Bauer ir kt. 2007; Bauer ir kt. 2013; Bauer ir kt., 2015). Kanados nuotaikos ir nerimo gydymo tinklas (CANMAT) parengė pacientų, sergančių sunkia depresija (MDD), gydymo klinikinės gairės, o šiose rekomendacijose pateikiamos pacientų saugumo rekomendacijos (Kennedy ir kt. 2016; Lam ir kt., 2016). Neseniai buvo parengtos vaistų nuo depresinios sutrikimo (DS, angl. *Major depressive disorder, MDD*) rekomendacijos, kurios dokumentuoja Floridos ekspertų grupės sutarimo rekomendacijas ir apima saugos rekomendacijas (McIntyre ir kt., 2017). Australijos specialistams taip pat buvo paskelbtos regioninės antidepresantų vartojimo gairės (Dodd ir kt., 2011). Manome, kad reikia naujų sutarimo rekomendacijų, kurios konkrečiai spręstų antidepresantų gydymo saugumą, turėtų platesnį tarptautinį sutarimą ir atnaujintų ankstesnes gaires. Šios rekomendacijos atspindi ekspertų sutarimą dėl pacientų vertinimo ir stebėjimo prieš pradėdant ir gydant DS. Šios rekomendacijos pateikiamos patogiu naudoti formatu kaip praktinis vadovas gydytojams. Visi bendraautorai patvirtino galutinę rekomendacijų versiją, kurią taip pat patvirtino WFSBP, CANMAT, Australijos bipolarinių depresijos sutrikimų draugija (ASBDD) ir Tarptautinė afektyvių sutrikimų draugija (ISAD).

2. METODAS

Tyrėjai, kurie yra ASBDD ir CANMAT nariai, paskatino ketinimą paskelbti naujausias tarptautines bendro sutarimo rekomendacijas dėl antidepresantų vartojimo gydant DS, abi

organizacijos oficialiai remia šį projektą. Buvo kreiptasi į WFSBP ir ISAD ir buvo paskirti bendraautorai iš visų dalyvaujančių organizacijų. Autoriai buvo atrinkami atsižvelgiant į jų patirtį, patirtį, narystę dalyvaujančioje visuomenėje ir norą dalyvauti. Šių bendro pobūdžio rekomendacijų taikymo sritis apsiribojo vaistų, kurie yra pagrindinė antidepresantų terapija DS, saugos klausimais.

Augmentaciniai medikamentai, ne pagal indikacijas skiriami vaistai ir vaistai, pirmiausia naudojami kitoms indikacijoms, nepatenka į šią vertinimo sritį. Nuo 2015 m. lapkričio mėn. iki 2016 m. sausio mėn. daugybė išsamių kompiuterizuotų recenzuojamos literatūros paieškų buvo atliekamos neribojant datos. Buvo ieškoma „Pubmed“, OVID, „Medline“ ir atitinkamų leidinių nuorodų sąrašų. Duomenys kelis kartus buvo atliekami atskirų bendra autorių vėliau iki 2016 m. Lapkričio mėn. Buvo parengtos ir išplatintos rekomendacijos redagavimui ir bendra autorių atsiliėpimams kartoti, kol visi bendra autorai patvirtins galutinę versiją. Buvo paprašyta ASBDD, CANMAT, WFSBP ir ISAD pritarimo, kad šios susitarimo rekomendacijos būtų susietos su šiomis draugijomis. Rekomendacijos išdėstytos skyriuose; vertinimas (3 skyrius), stebėjimas (4 skyrius), specialios grupės (5 skyrius), nepageidaujamų reiškinių valdymas (6 skyrius) ir perdozavimo valdymas (7 skyrius). Kai kurie saugumo klausimai kyla daugiau nei viename skyriuje (pvz., Kepenų funkcija) ir buvo stengiamasi išvengti pasikartojimo. Gydymo antidepresantais saugumo stebėjimo rekomendacijų santrauka pateikta 1 lentelėje.

3. BENDROS REKOMENDACIJOS DĖL ANTIDEPRESANTŲ VARTOJIMO

3.1. Įvertinimas, ar reikia pradėti ar tęsti DS gydymą

Kiekvienam naujam pacientui, kenčiančiam nuo DS, sprendimas skirti antidepresantą – ar ne – turi būti įvertintas bendradarbiavimo ir terapinio aljanso požiūriu (Berk ir kt., 2004). Gydymą reikia pradėti arba tęsti, jei pacientas sutinka su gydymo planu ir režimu, pripažįsta jo riziką ir naudą, o gydantis gydytojas mano, kad gydymo nauda yra didesnė už riziką. Kruopštus vertinimas turėtų būti atliekamas individualiai. Prieš nustatant diagnozę ar priimant sprendimus dėl gydymo, turėtų būti atliktas diagnostinis darbas, siekiant užtikrinti, kad būtų sprendžiamos potencialiai svarbios ar komplikuojančios medicininės ar psichinės būklės. Tuomet sprendimą dėl gydymo ar negydymo reikia aptarti su pacientu, taip pat aptarti visas gydymo galimybes, įskaitant psichosocialinį intervenciją, jei ji tinkama. Šios apžvalgos 3.3 skirsnyje pateikti vertinimai gali būti naudingi diagnostikos aiškumui pagerinti.

3.2. Gydymo pasirinkimas

Gydymas pasirenkamas atsižvelgiant į daugybę pašalinių veikėjų, įskaitant atskirų antidepresantų veiksmingumą ir toleravimą, praeities atsaką ir toleranciją, asmens klinikinių simptomų pobūdį, asmenines nuostatas ir išlaidas.

Antidepresantų deriniai, padidinimo strategijos ir kitos vaistų parinktys bei somatinė terapija paprastai yra rezervuota tiems, kurie nereagavo į antidepresantų monoterapiją (Dodd ir kt., 2005) ir nepatenka į šių rekomendacijų taikymo sritį. Šiose rekomendacijose neatsižvelgiama į atskirų gydymo būdų saugumo ir toleravimo palyginimą. Atvirkščiai, jomis

1 lentelė. Antidepresantų saugumo monitoringo rekomendacijų santrauka

	Rekomendacijos
Pradiniai įvertinimai	Labai rekomenduojama <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostika / diferencinė diagnozė, įskaitant organinių depresijos priežasčių įvertinimą • Asmeninė ir šeimos istorija, apimanti ankstesnį antidepresantų vartojimą • Fizinė sveikata, įskaitant kūno masės indeksą ir (jei reikia) liemens apimtį; metabolinis sindromas; seksualinė sveikata / disfunkcija; hipertenzija; alkoholis, tabako ir psichoaktyvių medžiagų vartojimas bei priklausomybė Taip pat reikia atsižvelgti <ul style="list-style-type: none"> • Nėštumo testas • Kepenų funkcijos tyrimas (reikalingas agomelatinui) Gali būti svarstoma <ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiograma esant širdies ir kraujagyslių ligoms • Kaulų tankio nuskaitymas, ypač kai yra osteoporozės rizikos veiksnių; Elektrolitai, ypač. vyresnio amžiaus pacientams
Įvertinimai gydymo metu	Patikrinkite, ar nėra pokyčių, palyginti su pradiniu vertinimu <ul style="list-style-type: none"> • Svoris ir (jei reikia) liemens apimtis • Seksualinė disfunkcija Patikrinkite, ar nėra neigiamo gydymo poveikio <ul style="list-style-type: none"> • Savižudiškos mintys, ypač jaunų žmonių • Padidėjęs transaminazių kiekis serume (reikalingas agomelatinui) Hiponatremija, ypač vyresnio amžiaus žmonėms <ul style="list-style-type: none"> • Hipertenzija; ortostatinė hipotenzija
Ypatingos populiacijos	Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas vaikams, pagyvenusiems žmonėms, reprodukcinio amžiaus moterims ir žmonėms, turintiems psichikos ir fizinių sutrikimų

siekama pateikti rekomendacijas dėl pacientų ir su vaistais susijusių veiksnių, į kuriuos reikėtų atsižvelgti vertinant gydymo pasirinkimo saugumą ir toleravimą.

3.3. Prieš gydymą atliekamas įvertinimas

Pradiniame vertinime pateikiama informacija apie klinikinę būklę prieš pradėdant gydymą, todėl turėtų būti nustatyti pradiniai parametrai, skirti stebėti saugumą ir toleravimą gydymo metu. Duomenys apie sutrikimo pobūdį ir eigą, išsamią klinikinę istoriją, diferencinę diagnozę, medicines ir psichines gretutines ligas, praeities istoriją ir šeimos atsaką į gydymą / nereagavimą ir toleravimą yra būtini norint pasirinkti gydymo būdą, kuris taip pat turi būti pritaikytas asmeninius pageidavimus, taip pat kultūrinius ir aplinkos veiksnius.

3.3.1. Skalės ir įvertinimas prieš paciento apklausą arba jos metu

Savarankiškai įvertinti klausimynai gali būti naudojami laukiamajame ar internete, kad padėtų rinkti tokią informaciją kaip medicininė ir šeimos istorija. Naudojant simptomų skales, pacientų ir šeimos anketas bei atrankos įrankius gali būti lengviau rinkti duomenis ir tai gali būti praktiška daugelyje praktikos sąlygų. Nėra rekomenduojamų specialių psichinės sveikatos priemonių; tačiau kai kurios sveikatos tarnybos gali įpareigoti naudoti tam tikrus klausimynus ir skales. Taip pat yra išsamių struktūrinių diagnostinių interviu skalių, leidžiančių nustatyti gretutinius psichikos sutrikimus, nors jie paprastai užima daug laiko ir paprastai yra skirti tik tyrimų tikslams. Komorbidinius medžiagų vartojimo sutrikimus reikia gydyti

arba pacientus nukreipti specialistams, atsižvelgiant į vietinius protokolus. Kiti vaistai, kuriuos šiuo metu vartoja pacientas, turėtų būti dokumentuoti ir įvertinti vaistų sąveikos rizika

3.3.2. Laboratoriniai tyrimai

Daugumoje nacionalinių ir tarptautinių rekomendacijų nagrinėjami laboratoriniai tyrimai prieš gydymą antidepresantais ir jų metu.

Jų įtraukimas į šias dabartines tarptautines rekomendacijas yra ginčytinas, nes tyrimai gali būti nereikalingi, nebūtinai ekonomiškai ir gali be reikalo padidinti gydymo išlaidas. Kai kuriuos testus įpareigoja atlikti vaistų priežiūros institucijos tose valstybėse ar regionuose, kuriuose šios priežiūros institucijos yra veikiančios ir kompetentingos. Šiuo metu vieninteliai pradiniai laboratoriniai tyrimai, kuriuos užsakė sveikatos priežiūros agentūros, yra kepenų funkcijos tyrimai prieš pradėdant gydymą agomelatinu ir nefazodonu, jo metu ir po jo. Reglamentus dėl agomelatino inicijavo Europos vaistų agentūra (EMA), įskaitant tai, kad to pradėti negalima arba gydymas turi būti nutrauktas, jei serumo transaminazių koncentracija viršija tris kartus viršutinę normos ribą (Europos vaistų agentūra, 2008). Patentinis nefazodonas buvo nutrauktas 2003 m. dėl nepageidaujamų kepenų poveikių, nors kai kuriose rinkose vis dar yra kai kurių generinių vaistų. Kitur kitos reguliavimo institucijos patvirtino farmacijos kompanijų pateiktą informaciją apie produktą, įskaitant EMA bandymų reikalavimus.

Dėl įprastinio pradinių laboratorinių tyrimų naudojimo yra skirtingos nuomonės, atspindinčios įrodymų ribotumą

ir skirtingus atskirų šalių standartus. Pavyzdžiui, CANMAT rekomendacijose nepatartina atlikti įprastų laboratorinių tyrimų, įskaitant terapinį vaistų stebėjimą ir genetines bei CYP450 analizes, ir rekomenduojama atlikti tokius tyrimus tik tada, kai yra klinikinių indikacijų. Priešingai, kai kurios šalys turi gaires ir taisykles, kuriose kai kurie tyrimai, pavyzdžiui, agomelatinu gydytų pacientų kepenų funkcijos tyrimai, yra privalomi. Taigi šiose tarptautinėse konsensuso rekomendacijose aprašoma, kokie testai galimi, nepateikiant rekomendacijų dėl konkretaus testo naudojimo. Vykdomos tolesnės mokslinių tyrimų pastangos, o rekomendacijos gali pasikeisti, kai atsiras naujų duomenų. Klinikinėje praktikoje dauguma gydytojų paprastai neskiria laboratorinių tyrimų prieš ir po gydymo antidepresantais. Kita vertus, laboratoriniai tyrimai gali būti naudingi norint nustatyti pradinį matavimą prieš pradėdant gydymą, nustatyti rizikos veiksnius ir neįtraukti fizinių ligų, sukeliančių depresijos simptomus. Sprendimą prašyti bandymų gali turėti įtakos vietiniai reglamentai, prieinamumas ir bandymų kaina. Sprendimai taip pat gali būti priimami kiekvienu atveju atskirai, atsižvelgiant į riziką ir asmeninius pageidavimus.

3.3.2.1. Testai, skirti atmesti kitas medicinines diagnozes, atliekant DS diferencinę diagnostiką.

Pilnas kraujo tyrimas: Pilnas kraujo tyrimas yra naudingas norint įvertinti, ar depresijos simptomai yra susiję su anemija ir jos priežastimis, įskaitant B12 ar folatų trūkumą, ar sisteminį uždegimą, nustatytą padidėjus baltųjų kraujo kūnelių skaičiui.

Skydliaukės funkcija: Hipotirozė (ir kiek mažiau hipertirozė) gali būti siejama su tokiais simptomais kaip emocinis nestabilumas, kognityviniai sutrikimai, nuovargis ir mieguistumas, kurie gali būti neteisingai diagnozuoti kaip DS (Bauer ir kt., 2008). Daugeliu atvejų skydliaukės stimuliuojančio hormono (TSH) lygis yra laikomas tinkamu ekranu subklinikinei ar prasidedančiai hipotirozei nustatyti. Du dideli ambulatorinių pacientų, sergančių depresija, kohortos tyrimai (Iosifescu ir kt., 2001; ir Fava ir kt., 1995) parodė, kad hipotirozė ir hipertirozė yra nedažni, nė viename tyrime nėra klinikinių atvejų ir kad yra subtilių skydliaukės funkcijos sutrikimų. neatrodo, kad turėtų įtakos gydymo rezultatams (Fava ir kt., 1995; Iosifescu ir kt., 2001). Jei pacientams, sergantiems depresija, nustatoma nenormali skydliaukės funkcija, reikia normalizuoti TSH ir skydliaukės hormonų kiekį (T3 ir T4). Jei gydytojas nėra susipažinęs su skydliaukės hormonų kiekio koregavimu, pacientus reikia nukreipti pas endokrinologą ar internistą. Depresijos simptomai gali išnykti, kai pakoreguojamas nenormalus skydliaukės hormono kiekis. Pacientų pogrupyje gali reikėti papildomai gydyti depresijos simptomus antidepresantais (bet kurios klasės). Reikėtų pažymėti, kad skydliaukės disfunkcija buvo susijusi su neatsakymu į gydymą, net jei tai buvo koreguota (Berlin ir kt., 1999; Dodd ir Berk 2004).

Piktnaudžiavimo alkoholiu ir narkotikais ir priklausomybės patikra: Piktnaudžiavimas alkoholiu ir narkotikais bei priklausomybė yra dažnas komorbidiškuamas su DS. Jų nustatymas yra svarbus ne tik klinikiniam gydymui, bet ir farmakoterapijos saugumo sumetimams. Diagnostiką gali supainioti netaskleistas medžiagų vartojimas, apsinuodijimas ar medžiagų pašalinimas, ypač psichostimuliatorių vartojimas, kuris imituoja nuotaikos sutrikimo simptomus (Barr ir kt.

2002) Farmakodinaminė ir farmakokinetinė vaistų sąveika su alkoholiu, tabaku ir neteisėtomis medžiagomis yra didelė rizika (Dodd ir kt., 2011). Tikslinga reguliariai teirautis apie naudojimą, net jei neatitinka priklausomybės ar piktnaudžiavimo kriterijų. Su alkoholiu (Menkes ir Herxheimer 2014) ir tabaku (Nemeroff ir kt. 1996) susijusi rizika yra gerai žinoma. Mažiau žinoma apie antidepresantų ir neteisėtų narkotikų sąveiką, kai atvejų pranešimai parodė potencialiai rimtą riziką (Silins ir kt., 2007). Kraujo, seilių ar šlapimo patikra, siekiant nustatyti medžiagas, ir alkoholio ar iškvėpto anglies monoksido kvėpavimo tyrimai gali aptikti tik medžiagas, esančias tyrimo metu. Informacija, surinkta iš šeimos, draugų ir kitų sveikatos priežiūros specialistų, gali būti patikimesnė ir padėti suprasti žmogaus narkotines medžiagas ir alkoholį. Kaip ir vartojant neteisėtas medžiagas, kai kurie receptiniai vaistai gali sukelti ar sustiprinti depresijos simptomus ir sukelti vaistų sąveiką (Dodd ir kt., 2011). Naudojant savęs ataskaitų skales, įskaitant Narkotikų piktnaudžiavimo atrankos testą (Gavin ir kt., 1989) ir Mičigano alkoholio atrankos testą (Selzer 1971), gali būti privalumų, palyginti su laboratoriniais tyrimais, pavyzdžiui, mažesnės išlaidos, didesnis jautrumas ir nauda terapiniam aljansui.

Infekcinių ligų patikra: Infekcinės ligos kartais gali sukelti simptomus, kurie sutampa su DS, įskaitant somatinius simptomus, nuovargį, negalavimo skausmus ir skausmą (Maes 2009). Šie simptomai gali išlikti, kai ūminė infekcija išnyks (Nolan ir kt., 2012). Virusinės ir kitos infekcijos gali būti tikrinamos naudojant kraujo mėginius. Infekcijos simptomai, tokie kaip nuovargis ir anhedonija, gali sutapti su depresijos simptomais. Kai kurios virusinės infekcijos taip pat siejamos su didesniu DS dažniu, įskaitant žmogaus imunodeficitą virusą (ŽIV) (Shacham ir kt. 2009), hepatitą C (Bailey ir kt., 2009), Vakarų Nilo virusą (Murray ir kt., 2007) ir Epstein-Barr virusą (Milleris ir kt., 1986; Milleris ir kt., 2005). Eritrocitų nusėdimo greitis ir C reaktyvaus baltymo lygis gali būti informatyvus įtarus infekcija, nors šie tyrimai yra gana nespecifiniai. Pranešama, kad depresijos simptomai yra dažniausiai pasitaikantis interferono gydymo hepatitu C šalutinis poveikis, o išankstinis gydymas SSRI gali užkirsti kelią depresijos simptomams, susijusiems su gydymu interferonu (Lucaciu ir Dumitrascu 2015).

24 valandų laisvas kortizolio šlapimo tyrimas: tai gali nustatyti hiper- ir hipokortizolemiją, kurios kiekviena gali pasireikšti su depresijos simptomais (Wolkowitz ir kt., 2009). Depresijos simptomai, susiję su Kušingo sindromu, gali išnykti gydant endokrininį sutrikimą (Wolkowitz ir kt., 2009). Endokrininiai sutrikimai išsamiau aptariami šios apžvalgos 5.3.4 skyriuje.

Neurovizualinis tyrimas ir kognityviniai neuropsichologiniai tyrimai: Vėlyvos pradžios DS atsiradimui magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) gali būti naudingas, įvertinant ar smulkiųjų kraujagyslių liga yra pagrindinė priežastis (O'Brien ir kt., 1998). Kognityviniai neuropsichologiniai tyrimai gali nustatyti kognityvinius sutrikimus. DS siejamas su daugeliu vykdomosios funkcijos ir atminties sutrikimų (Wright ir Persad 2007; Snyder 2013; Keefe ir kt., 2014). MRT ir kognityviniai neuropsichologiniai tyrimai taip pat gali būti naudinga bazinė priemonė būsimiems vertinimams, ypač todėl, kad vėlyvosios pradžios DS buvo

nustatytas kaip demencijos rizikos veiksnys (Kohler ir kt., 2015).

3.3.2.2. *Tyrimai, reikalingi pradiniam funkcionavimui įvertinti, kuriems įtakos gali turėti antidepresantų vartojimas.*

Kūno svoris: DS ir gydymas antidepresantais yra susiję su kūno svorio pokyčiais. Kūno svorio pokyčiai dažnai kelia susirūpinimą pacientams, gydomiems antidepresantais, bei yra susiję su daugeliu komorbidinių somatinių ligų (Fava, 2000). Padidėjęs kūno svoris gali sąlygoti metabolinio sindromo vystymąsi (Heiskanen, 2015). Kūno svoris ir liemens apimtis turi būti matuojami ir registruojami prieš gydymo antidepresantais pradžią. Ne vieninga, bet daugumos šio sutarimo autorių nuomone, metabolinio sindromo rodmenys – lipidų koncentracija, arterinis kraujo spaudimas ir glikemija turi būti matuojami tik esant indikacijoms.

Seksualinė sveikata: gydymo metu atsiradusi (angl. *treatment-emergent*) seksualinė disfunkcija yra dažnas šalutinis gydymo antidepresantais poveikis. Tyrimų duomenimis 27–65% moterų ir 26–57% vyrų gydymo antidepresantais pradžioje pasireiškia arba buvusių seksualinių sutrikimų pablogėjimas arba nauji gydymo metu atsiradę seksualinės funkcijos sutrikimai (Baldwin ir kt., 2013). Vis dėl to, šis šalutinis poveikis ne retai pasireiškia anamnezėje esant gydymo nereikalaujantiems seksualinės funkcijos sutrikimams. Remiantis tyrimo duomenimis, 26% tiriamųjų, nesergančių psichikos liga, 45% antidepresantais negydomų depresija sergančių tiriamųjų ir 63% antidepresantais gydomų tiriamųjų, turėjo tam tikrų seksualinės funkcijos sutrikimų (Angst, 1998). Seksualinei sveikatai įvertinti turėtų būti naudojamos validuotos skalės, tokios kaip: Arizonos seksualinių patirčių skalė (angl. *Arizona Sexual Experiences Scale, ASEX*), Lytinės funkcijos indeksas (angl. *Sexual Functioning Inventory, SFI*), Seksualinio funkcionavimo pokyčių klausimynas (angl. *Changes in Sexual Functioning Questionnaire, CSFQ*), Su psichotropiniais medikamentais susijusios seksualinės disfunkcijos klausimynas (angl., *the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire, PRSexDQ-SALSEX*) ir Lytinio poveikio skalė (angl. *the Sex Effects Scale*).

Kardiologinis saugumas: Arterinis kraujo spaudimas (AKS) ir širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) taip pat turi būti patikrinti, dėl kai kurių medikamentų poveikio į AKS; kardiovaskulinės ligos yra rizikos faktorius kardiovaskuliniams šalutiniams reiškiniams pasireikšti (Spindelegger ir kt., 2014).

Nėštumo testas: ar pacientė nėra nėščia – turėtų būti patikslinta visoms reprodukcinio amžiaus moterims prieš skiriant gydymą antidepresantais, o esant neaiškumui, gali būti atliekamas nėštumo testas. Nėštumas susijęs su kai kurių antidepresantų ir jų metabolitų poveikiu vaisiui, taigi ir teratogeniškumu, bei kai kurių medikamentų farmakokinetikos pokyčiais. Dėl to DS gydymas medikamentais turi priklausyti ir nuo pacientės reprodukcinės būklės (Deligiannidis ir kt., 2014).

Kepenų funkcijos tyrimai (KFT): Vyresnio amžiaus pacientai, pacientai turintys gretutinių ligų ar vartojantys keletą medikamentų yra laikomi didelės rizikos grupėmis turėti pakitusią kepenų funkciją. Hepatitas C yra siejamas su depresijos simptomais, nepriklausomai nuo gydymo

interferonu- α ir piktnaudžiavimo psichoaktyviomis medžiagomis (Carta ir kt., 2007). Transaminazių koncentracijos kraujo serume ir kitų kepenų pažeidimo rodiklių ištyrimas yra rekomenduojamas esant kepenų funkcijos sutrikimo įtarimui pagal klinikinį požymius, tokius kaip komorbidinis piktnaudžiavimas alkoholiu. Kuomet pakitę KFT nustatomi prieš gydymo antidepresantais pradžią, turi būti nustatoma šių pakitimų priežastis ir jei kepenų pažeidimo lygis yra kliniškai reikšmingas, gydymas antidepresantais turi būti atidedamas iki sutrikusios kepenų funkcijos korekcijos. Jei pradiniai KFT yra ne normos ribose ir esant klinikinėms indikacijoms (pvz.: kepenų fermentų padidėjimas du kartus virš normos), gydymui turi būti pasirenkami antidepresantai, siejami su mažesne rizika sukelti kepenų funkcijos sutrikimą. Tokiais atvejais, įvertinus naudos ir žalos santykį, gali būti pradedamas gydymas antidepresantais, gydymo eigoje monitoruojant kepenų funkciją. Įprastai, šie kraujo tyrimai atliekami kartą per metus, nebent yra priežasčių juos kartoti dažniau. Pacientų, su antidepresantų sukelta kepenų pažeidimu, gydymo rekomendacijos yra aprašytos 6 skyriuje. Pacientų, sergančių kepenų liga, gydymas antidepresantais aptartas 5.3.1 skyriuje ir kepenų funkcijos sutrikimas kaip šalutinis gydymo antidepresantais poveikis aptartas 6.1 skyriuje.

Farmakogenetinis tyrimas: šis tyrimas prieinamas vis didesniai genų, susijusių su farmakokinetiniais ir farmakodinaminiais pokyčiais, skaičiumi (Singh ir Bousman, 2017). CYP2D6 ir CYP2C19 fermentų sistemų genų variantų tyrimas nustatant metabolizmo tipą yra labiausiai įrodymais pagrįstas farmakogenetikos tyrimas, reikšmingas gydant antidepresantais (Muller ir kt., 2013). Yra duomenų, rodančių galimą šio tyrimo naudą tam tikrais atvejais (Brennan ir kt., 2015), bet jų nepakanka, naudojimą kasdienėje klinikinėje praktikoje, pagrįsti. Tarptautinė Psichiatrinės Genetikos asociacija (angl. *The International Society for Psychiatric Genetics*) nerekomenduoja genetinio tyrimo pacientams, vartojantiems antidepresantus (angl. *International Society of Psychiatric Genetics*, 2016). Reikalinga daugiau įrodymų, norint patvirtinti šio tyrimo naudą klinikinėje praktikoje, bei jo kainos ir naudos santykį (Bousman ir Hopwood, 2016).

Elektrokardiograma (EKG): Šis tyrimas gali būti naudojamas širdies laidumo sutrikimų nustatymui bei pradinės širdies funkcijos vertinimui prieš pradėdant gydymą antidepresantais. Pranešta apie EKG pakitimus vartojant triciklius antidepresantus (TCA), SSRI, SNRI, mirtazapiną ir bupropioną, ypatingai vyresnio amžiaus pacientams bei esant didelėms medikamentų dozėms (Goldberg ir Ernst, 2012). Pradinės EKG atlikimas yra rekomenduojamas pacientams, sergantiems kardiovaskulinėmis ligomis (Dodd ir kt., 2011).

Kaulų tankio matavimas: epidemiologinių tyrimų duomenys rodo ryšį tarp serotoninerinio poveikio antidepresantų vartojimo ir kaulų mineralinio tankio pokyčių. Šie duomenys siejami su įrodymais jog serotoninerinio poveikio medikamentai turi įtakos osteoblastų ir osteoklastų vystymuisi ir kaulo formavimuisi (Williams ir kt., 2008; Hodge ir kt., 2013), nors klinikinė šių duomenų reikšmė dar tiriama. Pradiniai kaulo tankio matavimo rodmenys gali būti naudingi pacientams turintiems didelę osteoporozės riziką, norint įvertinti kaulų tankio pokyčius po ilgalaikio medikamentų vartojimo. Reikia pažymėti, jog ne tik antidepresantų

vartojimas yra rizikos faktorius osteoporozėi išsivystyti bet ir DS (Fernandes ir kt., 2016). Taip pat, daugelis žinomų DS rizikos faktorių didina ir osteoporozės riziką, įskaitant nepakankamą fizinį aktyvumą, nepilnavertę dietą ir rūkymą. Kulno ultragarso, kaip kaulų kokybės mato, tyrimas buvo pasiūlytas kaip atrankos tyrimas mažesnės rizikos pacientams, nesusijęs su jonizuojančiosios spinduliuotės rizika, nors šio tyrimo kaip ir dvigubos energijos rentgeno absorbcimetrijos tyrimo naudojimo klinikinėje praktikoje naudą reikia detaliau iširti (Williams ir kt., 2013; Rauma ir kt., 2015). Kaulų sveikata detaliau aptarta 5.3.2 skyriuje.

4. STEBĖJIMAS GYDymo ANTIDEPRESANTAIS LAIKOTARPIU

Svorio ir, esant galimybei, liemens apimties pokyčiai nuo gydymo pradžios turėtų būti atžymėti konsultacijų metu. Metabolinio sindromo rodikliai turi būti stebimi esant indikacijoms. Šalutiniai reiškiniai seksualinei funkcijai taip pat turi būti vertinami konsultacijų metu ir esant indikacijoms vertinami validuotomis skalėmis.

Gydymo antidepressantais pradžia (1–2 gydymo mėnesiai) siejama su galima didesne suicidinių minčių ir suicidinio elgesio rizika 18–24 m. amžiaus pacientų grupėje (Hammad ir kt., 2006). Šie tyrimų duomenys buvo įtraukti į JAV maisto ir vaistų administracijos (angl. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) „Išpėjimų sąrašą“, ko pasekoje stebėtas sumažėjęs SSRI grupės antidepressantų skyrimas ir išdavoje padidėjęs suicidinių atvejų skaičius. (Gibbons ir kt., 2007; Friedman, 2014). Naujausių tyrimų duomenys nerodo aiškios padidėjusios savižudybės rizikos jauniems pacientams, gydomiems antidepressantais (Gibbons ir kt., 2012). Vis dėl to, nauja 12 klinikinių tyrimų meta-analizė, parodė didesnę suicidinių įvykių pasireiškimą antidepressantais gydomų tiriamųjų grupėje lyginant su gydomų placebo tiriamųjų grupe (visose amžiaus grupėse) (Baldessarini ir kt., 2017). Norint pilnai įvertinti riziką, reikalinga atlikti daugiau tyrimų. Nors šiuo metu vertinama, jog gydymo antidepressantais nauda nusveria savižudybės riziką, būtinas jaunų pacientų savižudybės rizikos stebėjimas ūmioje depresinio susirgimo fazėje ir bent 1 mėnesį pasiekus remisiją.

Kraujo tyrimai gali būti atliekami gydymo eigoje. KFT yra būtini gydant agomelatinu tam tikrose šalyse, remiantis už vaistų saugumą atsakingų institucijų nurodymais. Šie tyrimai yra būtini prieš pradėdant gydymą, po 3, 6, 12 ir 24 savaitių nuo gydymo pradžios, kai yra didinama dozė ar atsiranda klinikinių indikacijų (Servier Laboratories, 2014). Šio tyrimų tvarkaraščio gali llaikytis ir kiti gydytojai, nepriklausantys šių institucijų pavaldumui, ar naudoti jė tvarkaraštį ir skiriant kitus antidepressantus. Gydymas agomelatinu ir nefazodonu turi būti iškart nutraukiamas jei serumo transaminazių aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normos ribą arba pacientui atsirado galimos kepenų pažaidos simptomų ar požymių. Duomenų apie pakartotinį agomelatino skyrimo saugumą, normalizavusis transaminazių aktyvumui, nėra, todėl pakartotinis skyrimas nerekomenduojamas.

Širdies funkcijos stebėjimas įskaitant ir AKS matavimą rekomenduojamas jei monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI), TCA ar didelės dozės citaloprano (Castro ir kt., 2013) yra skiriami pacientams turintiems kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių, įskaitant metabolinį sindromą, rūkantiems

pacientams ar pacientams, turintiems kardiovaskulinių ligų šeiminę anamnezę. Antidepressantų skyrimas sergant kardiovaskulinėmis ligomis aptartas 5.3.3 skyriuje. Kardiologinis saugumas esant perdozavimui aptartas 7 skyriuje. AKS pokyčiai gydymo pradžioje yra susiję su tam tikrais antidepressantais. Hipertenzija yra siejama su gydymo venlafaksinu ir desvenlafaksinu (Thase ir kt., 2015), ortostatinė hipotenzija – su gydymo fenelzinu, tranilciprominu ir TCA pradžia (Moller ir kt., 1983).

4.1 Kitų rizikos grupių pacientų stebėjimas

Rizikos grupėse esančius pacientus reikia stebėti dėl hiponatremijos rizikos. SSRI ir SNRI grupės preparatai, ypač sertralinas ir escitalopramas yra siejami su hiponatremijos rizika, kuri taip pat dokumentuota ir kitiems vaistams, pavyzdžiui, mirtazapinui (Jung ir kt., 2011). Hiponatremijos rizika yra reikšminga vyresnio amžiaus pacientams ir didesnė moterims (Giorlando ir kt., 2013). SSRI ir SNRI siejami su didesne hiponatremijos rizika, lyginant su kitais antidepressantais (Giorlando ir kt., 2013). Yra duomenų, leidžiančių manyti, kad hiponatremija nepriklauso nuo dozės (Giorlando ir kt., 2013). Prieš pradėdant gydymą SSRI ar SNRI senyviems pacientams reikia atlikti elektrolitų ištyrimą. Šiems pacientams elektrolitų ištyrimą reikia atlikti prieš gydymą ir po pirmųjų 3–5 savaičių nuo gydymo antidepressantais pradžios arba įtariant hiponatremijos simptomus (pykinimą, vėmimą, galvos skausmą, sumišimą, nuovargį, raumenų silpnumą).

Antidepressantų terapinis medikamento stebėjimas (TMS) (angl. *therapeutic drug monitoring, TDM*) gali būti naudojamas medikamento ir metabolitų koncentracijoms kūno skysčiuose nustatyti (Hiemke, 2008). Nors antidepressantų TMS gali būti naudingas gydant TCA, jo naudojimas saugumo vertinimui yra ribotas. Jei yra priežasčių įtarti neįprastą vaisto koncentraciją, vietoje TMS, galima apsvastyti vaisto ir metabolito koncentracijos matavimą viename biologinio skysčio mėginyje. TMS gali būti brangus, nepasiekiamas arba nepakankamos kokybės. Jei TMS rodo per didelę arba mažą antidepressanto koncentraciją plazmoje, gali prireikti papildomų tyrimų, norint nustatyti priežastis. Medikamento nevartojimas yra dažniausia mažos antidepressantų koncentracijos plazmoje priežastis, o TMS gali parodyti neteisingus rezultatus tiems pacientams kurie medikamentus vartoja tik kelias dienas prieš atliekamą vaisto koncentracijos tyrimą.

Antidepressantų vartojimas taip pat siejamas ir su retais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip kraujo diskrazijos (Levin ir DeVane, 1992). Šie neįprasti šalutiniai reiškiniai yra pernelyg reti, kad būtų pateisinamas susijusių tyrimų reguliarius atlikimas; vis dėl to, gydantys gydytojai turėtų būti budrūs dėl jų simptomų. Jie nėra susiję su antidepressanto doze.

5. SPECIALIOS POPULIACIJOS

5.1 Vaikų populiacija

Antidepressantų vartojimas vaikų populiacijoje yra prieštaringas dėl susirūpinimo saugumu, toleravimu ir veiksmingumu, taip pat ir dėl įrodymų iš aukštos kokybės klinikinių tyrimų trūkumo (Jureidini ir kt., 2004). Vaikams turėtų būti skiriamos amžių ir kūno svorį atitinkančios antidepressantų dozės bei geresnės toleravimo savybes turintys antidepressantai turėtų būti pirmo pasirinkimo. Antidepressantų

vartojimas vaikų populiacijoje yra prieštaringas, dėl to dažniausiai teikiama pirmenybė psichologinei terapijai/psichologinėms intervencijoms. JAV FDA paskelbtas „Išspėjimas“ dėl padidėjusios suicidinių minčių ir ketinimų rizikos vaikams ir paaugliams vartojantiems antidepresantus išlieka.

5.2. Nėštumas ir žindymas

Visi antidepresantai gali pereiti per placentą ir patekti į motinos pieną, todėl vaisius ir žindomas kūdikis gali būti veikiamas antidepresantų, skirtų motinai gydyti. Saugumo problemos skiriasi priklausomai nuo nėštumo laikotarpio ir pasirinkto antidepresanto. Gydomo antidepresantais nėštumo ir žindymo laikotarpiu gairės aptartos kitur (Dodd ir kt., 2000a; Kennedy ir kt. 2009; Lam ir kt., 2009; Yonkers ir kt., 2009; Beyondblue 2011; Bauer ir kt., 2013; National Institute for Health Care ir Excellence, 2014) ir nėra šio sutarimo tema. Apskritai, depresijos gydymo pranašumai nusveria riziką vaisiui ar žindomam kūdikiui. Riziką galima sumažinti vadovaujantis aukščiau nurodytomis gairėmis.

Motinos kraujo plazmos ir pieno TMS gali būti atliktas, tačiau nėra būtinas. Nerekomenduojama kūdikiams matuoti antidepresantų koncentraciją atliekant kulno dūrio kraujo mėginius, dėl sukeliama streso motinoms ir kūdikiams, ir antidepresantų koncentracija kūdikių kraujyje beveik visais atvejais yra žemiau žemiausios įprastinių analitinių metodų aptikimo ribos (Dodd ir kt., 2000b).

Jei pacientas vartoja antidepresantus, apie tai turėtų būti informuojama motinystės ir vaiko sveikatos tarnybos, kurios gali turėti protokolus atitinkamai situacijai spręsti. Vien antidepresantų vartojimas nėra pakankamas, kad būtų galima klasifikuoti nėštumą kaip didelės rizikos.

5.3 Senyvo amžiaus pacientai

Skiriant antidepresantus senyvo amžiaus pacientams sergantiems DS, reikia atsižvelgti į tai, jog jie taip pat dažniau serga ir fizinėmis ligomis, kurioms gydyti gali vartoti atitinkamus medikamentus. Inkstų ir kepenų funkcijos gali būti susilpnėjusios, todėl prieš pradėdant gydymą gali reikėti jas iširti. Pacientams reikia skirti amžių atitinkančią antidepresantų dozę ir stebėti, ar nėra nepageidaujamų reakcijų. Dėl padidėjusio antidepresantų veikiamų organų jautrumo ir sumažėjusio toleravimo rekomenduojamos mažesnės dozės (Cleare ir kt., 2015).

Tyrimais nustatyta jog SSRI, TCA, MAOI ir naujesni antidepresantai yra susiję su skirtingomis rizikomis senyvo amžiaus pacientams, tačiau nėra įrodymų jog tam tikra medikamentų grupė būtų susijusi su mažesne rizika šiai pacientų grupei (Coupland ir kt., 2011). Naujesni antidepresantai ir SSRI, kurie laikomi saugesniu pasirinkimu suaugusiesiems, gali būti susiję su didesne hiponatremijos rizika vyresnio amžiaus pacientams (Coupland ir kt., 2011). Antidepresantų sukeltas delyras taip pat labiau tikėtinas senyvo amžiaus pacientams (Kogoj, 2014). Taip pat reiktų vengti antidepresantų, susijusių su ortostatine hipotenzija ar sedacija, dėl griuvimų rizikos (Williams ir kt., 2015). Yra negalutinių tyrimų duomenų apie antidepresantų vartojimą senyvo amžiaus pacientams, sergantiems demencija (Leong, 2014).

5.4. Gretutinės ligos

Duomenys apie pacientų, sergančių gretutinėmis somatinėmis ligomis, DS atpažinimą (Menear ir kt., 2015b) ir adekvatų gydymą (Menear ir kt., 2015a), yra prieštaringi. Somatinėmis ligomis sergantys pacientai, paprastai yra neįtraukiami į didelius klinikinius antidepresantų tyrimus, todėl šioje pacientų grupėje stebimas patikimų saugumo duomenų trūkumas. Vis dėl to keletas klinikinių antidepresantų tyrimų su pacientais, sergančiais specifinėmis somatinėmis ligomis, buvo atlikta. Tirti sergantys lėtiniu širdies nepakankamumu (O'Connor ir kt., 2010), kur sertralinas nebuvo efektyvesnis už placebą, nepaisant ankstesnių efektyvumo įrodymų SSRI grupės medikamentais gydant depresiją su komorbidine išemine širdies liga (Rivelli ir Jiang 2007); Parkinsono liga sergantiems pacientams, SSRI ir SNRI buvo efektyvūs ir gerai toleruojami gydant gretutinį DS (Richard ir kt., 2012); Alzheimerio liga sergantiems pacientams sertralinas ir mirtazapinas nebuvo efektyvesnis už placebą (Banerjee ir kt., 2012). ŽIV infekcija sergančius pacientus gydant SSRI grupės antidepresantais stebėtas sumažėjęs kaulų mineralinis tankis (Mazzoglio yNabar ir kt., 2015), tačiau nėra aišku ar šis poveikis susijęs su gydymu SSRI, ŽIV infekcija ar antiretrovirusiniu gydymu (Kruger ir Nell, 2017). Antidepresantų saugumas, dėl poveikio kaulų mineraliniam tankiui pacientams, sergantiems ŽIV infekcija, apima gydymo naudos ir žalos įvertinimą. Vis dėl to, yra pakankamai duomenų apie teigiamą antidepresantų poveikį gydant DS pacientams, sergantiems komorbidinėmis somatinėmis ligomis. (Ramasubbu ir kt., 2012).

5.4.1 Hepatinė ir renalinė disfunkcija

Hepatinė ir renalinė disfunkcijos susijusios su tam tikrais iššūkiais DS gydant farmakoterapija. Tam tikrais atvejais reikalingas medikamentų dozių sumažinimas. Tyrimo duomenimis, citalopramo dozės sumažinimas buvo nereikalingas pacientams sergantiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos nepakankamumu, bet būtinas esant sutrikusiai kepenų funkcijai ar sunkiam inkstų funkcijos nepakankamumui (Joffe ir kt., 1998). Nuo to, kiek medikamento ar jo metabolitų yra išskiriami per kepenis ar inkstus bei nuo inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimo sunkumo priklauso ar reikės sumažinti medikamento dozę. Jei yra žinomi ar įtariami inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimai, reikia patikslinti sutrikimo sunkumą.

5.4.2 Kaulų sveikata

Nėra pakankamai žinoma apie gydymo antidepresantais poveikį jau esant sumažėjusiam kaulų mineraliniam tankiui ar osteoporozei (Williams ir kt., 2016). Atkreipiamas dėmesys į medikamentus su mažesniu polinkiu stabdyti kaulinių ląstelių funkciją. Skirtumai tarp SSRI, pagal kaulo formavimosi ir funkcijos vystymosi stabdymą in vitro rodo sertralina>fluoksetina>paroksetina>fluvoksamina>citalopramą (Hodge ir kt., 2013); tačiau šiems laboratorinių tyrimų duomenims trūksta klinikinių įrodymų, todėl šių medikamentų poveikis kaulų sveikatai nėra visiškai aiškus. Sumažėjęs kaulų mineralinis tankis bei kaulinės masės netekimas nustatytas vartojant TCA bei kitų klasių antidepresantus (Rauma ir kt., 2016).

5.4.3. Kardiovaskulinės ligos

Prieš atsirandant naujausiems antidepresantams, pacientams, sergantiems išemine širdies liga, dažniausiai

būdavo skiriami TCA (Veith ir kt., 1982). Tačiau TCA gali sukelti QTc segmento pailgėjimą (Vieweg ir Wood, 2004) bei yra susiję su didesne atrioventrikulinės blokados rizika pacientams su Hiso pluošto kojų blokada (Roose ir kt., 1987). MAOI siejami su hipotenzijos ir tachikardijos rizika (Yekehtaz ir kt., 2013), retais atvejais su hipertenzinėmis krizėmis (Lavin ir kt., 1993), dėl to nėra rekomenduojami pacientams sergantiems kardiovaskulinėmis ligomis (CVD; Teply ir kt., 2016). SSRI ir SNRI pasižymi saugesniu kardiovaskuliniu poveikiu dėl to yra labiau tinkami pacientams, sergantiems kardiovaskulinėmis ligomis; nepaisant to, yra klinikinių atvejų duomenų apie su SSRI vartojimu susijusia ortostatine hipotenzija, nežymia bradikardija, laidumo sutrikimais bei venlafaksino vartojimo sukeltą AKS padidėjimą, galimą QTc segmento pailgėjimą esant perdozavimui (Yekehtaz ir kt., 2013). Mirtazapino ir trazodono perdozavimas sukelia širdies funkcijos sutrikimus (Yekehtaz ir kt., 2013). Kardiovaskulines ligas gydantis gydytojas turi žinoti apie DS gydymui paskirtus medikamentus, bei vykdyti bendrą stebėjimą.

5.4.4. Endokrininiai bei autoimuniniai sutrikimai

Endokrininės funkcijos sutrikimai dažni žmonėms, sergantiems DS. Fizinio susirgimo adekvatus gydymas yra būtinas ir gali pagerinti ar net eliminuoti depresinius simptomus, pvz., esant skydliaukės funkcijos sutrikimui (Davis ir Tremont, 2007) ar sisteminei raudonajai vilkligei (Karol ir kt., 2013). Antidepresantai turi poveikį pogumburio-hipofizės-anktinksčių ašies funkcijai, kortikosteroidų ir imuninei sistemoms, kurios sąveikauja su endokrininės funkcijos sutrikimais (Antonioli ir kt., 2012). Antidepresantai klinikinėje praktikoje dažnai skiriami esant gretutiniams endokrininės funkcijos sutrikimams kliniškai stebint pakankamą saugumą, tačiau tyrimų duomenų apie antidepresantų saugumą šiai asmenų grupei, trūksta.

5.4.5. Nutukimas

Daugumai pacientų, besikreipiančių dėl DS gydymo, stebimas viršsvoris arba nutukimas ir kai kurie antidepresantai gali būti susiję su tolimesniu kūno svorio didėjimu (Grundy ir kt., 2014). Tyrimų duomenys rodo, kad nutukimas yra susijęs su mažesniu atsaku į gydymą antidepresantais (Kloiber ir kt., 2007; Woo ir kt., 2016). Tyrimų duomenimis, su antidepresantais susijęs kūno svorio prieaugis yra reikšmingesnis moterims ir esant ilgesnei antidepresantų vartojimo trukmei (Bet ir kt., 2013). Yra esminių skirtumų tarp medikamentų. Nors SSRI siejami su kūno svorio augimu (Noordam ir kt., 2015), šis poveikis ryškesnis vartojant mirtazapiną (Bet ir kt., 2013) ir TCA (Berken ir kt., 1984). Tyrimo su elektroniniais sveikatos duomenimis nustatyta, jog bupropionas ir nortriptilinas mažiau susiję su kūno svorio prieaugiu nei citalopramas (Blumenthal ir kt., 2014), tačiau kito, 6 mėnesių trukmės atviro tyrimo metu nustatyta, jog nortriptilino vartojimas yra labiau susijęs su kūno svorio prieaugiu nei escitalopramo (Uher ir kt., 2009). Nenustatyta jog agomelatino vartojimas yra susijęs su kūno svorio prieaugiu (Demyttenaere, 2011) ir palyginamojo tyrimo duomenimis nebuvo nustatyta reikšmingų skirtumų svorio didėjimui lyginant agomelatino ir SSRI (Demyttenaere ir kt., 2013). Duloksetino vartojimas, lyginant su kitais antidepresantais, svorio prieaugiui turi tokį patį (Blumenthal ir kt., 2014) arba mažesnį (Wise ir kt., 2006) poveikį nei lyginti

antidepresantai. Pacientai, gydomi antidepresantais, turi būti informuoti apie kūno svorio augimo riziką bei supažindinti su svorio kontrolės ir mažinimo galimybėmis. Nutukimas yra susijęs padidėjusia kardiovaskulinių ligų rizika, dėl to TCA neturėtų būti skiriami.

5.4.6. Bipolinis sutrikimas bei afektinių epizodų rizika

Pacientai, sergantys nediagnozuotu bipoliniu sutrikimu, dažniausiai pirmą kartą kreipiasi gydymui esant depresijos epizodui. Šie pacientai gali patirti su antidepresantų vartojimu susijusius nuotaikų svyravimus, arba maniją arba hipomaniją. Jei stebimi mišraus epizodo simptomai, turi būti įtariamas bipolinis sutrikimas (Berk ir kt., 2015). Kadangi ši tema yra kompleksinė bei kontraversiška, ypatingai dėl diskusijų apie ribą tarp mišraus epizodo ir ažiutuotos depresijos, dėl to skaitytojai yra nukreipiami į šią temą atitinkančias apžvalgas (Swann ir kt., 2013; Ratheesh ir kt., 2017).

6. GYDYMO ANTIDEPRESANTAIS NEPAGEIDAJAMŲ REIŠKINIŲ VALDYMAS

Pasireiškus nepageidajamai reakcijai, sprendimas dėl gydymo keitimo turėtų būti priimamas individualiai. Reikia įvertinti tikimybę jog nepageidajama reakcija yra susijusi su gydymu antidepresantu bei nepageidajamos reakcijos sunkumą. Kuomet pasireiškia nepageidajama reakcija, sprendimas dėl gydymo nutraukimo, dozės mažinimo ar gydymo tęsimo, turi būti priimamas nedelsiant. Esant sunkioms nepageidajamoms reakcijoms, tokioms kaip medikamentų sukelta kepenų pažeida, skubus gydymo nutraukimas yra būtinas. Visos nepageidajamos reakcijos turi būti aptaromos su pacientu ir sprendimai dėl gydymo priimami bendradarbiaujant.

6.1. Dažnos nepageidajamos reakcijos

Nepageidajamos reakcijos pasireiškiančios dažniau skiriant antidepresantus nei placebą yra pykinimas, galvos skausmas, nerimas, prakaitavimas, sedacija arba nuovargis, galvos svaigimas, ažitacija, svorio augimas, virškinimo sistemos sutrikimai bei burnos sausumas. Šie poveikiai gali būti praeinantys, tačiau šių poveikių trukmė nėra pakankamai ištirta ir gali skirtis tarp asmenų. Šių nepageidajamų reakcijų pasireiškimas gali būti sumažinamas individualiai pasirenkant antidepresantą ir jo dozę (Ginsberg, 2009). Visos nepageidajamos reakcijos susijusios su prastesniu pacientų gydymo režimo laikymusi (Shelton, 2009). Vis dėl to, daugelis su antidepresantų vartojimu susijusių nepageidajamų reakcijų atsiranda dėl nocebo efekto (Dodd ir kt., 2015), kuomet nepageidajamos reakcijos yra nesusijusios su farmakologinėmis medikamento savybėmis. Gydymo režimo laikymuisi įtakos turi gydymo rizikos ir naudos su pacientu aptarimas, paciento įtraukimas į sprendimų dėl tolimesnio gydymo priėmimą (Shelton, 2009).

6.2. Lytinės funkcijos sutrikimai

Lytinės funkcijos sutrikimai yra dažna nepageidajama reakcija, ypač susijusi su serotoninerinio poveikio antidepresantais ir pasireiškianti lytinio potraukio pakitimu, erekcinės, ejakuliacinės ir orgazminės bei kitų lytinių funkcijų sutrikimais (Taylor ir kt., 2013). Pacientų reikia reguliariai paklausti apie seksualinės funkcijos sutrikimus,

nes tai yra dažna medikamentų nevartojimo priežastis. Gydomo strategijos, esant seksualinės funkcijos sutrikimui, apima medikamento keitimą į turintį mažesnę seksualinės disfunkcijos sukėlimo riziką, psichologines ar mechanines intervencijas, „atostogas nuo medikamentų“, tačiau nėra pakankamai pagrįstos tyrimų duomenimis (Taylor ir kt., 2013). Klinikinio tyrimo metu patvirtintas teigiamas sildenafilo ar tadalafilo poveikis antidepresantų sukeltai seksualinei disfunkcijai vyrams ir bupropiono (150 mg du kartus per dieną) – moterims, koreguoti (Taylor ir kt., 2013). Vieno tyrimo duomenys rodo apie 5HT₃ antagonisto granisetrono naudą (Berk ir kt., 2000), kuri pagrindžiama duomenimis, jog vortiooksetinas, SSRI grupės antidepresantas, taip pat turintis poveikį į 5HT₃, sukelia tik nežymią seksualinę disfunkciją (Jacobsen ir kt., 2016). Augmentacijos taktikos vyrams ir moterims apima SSRI augmentaciją mirtazapinu (Ozmenler ir kt., 2008) arba SSRI augmentaciją trazodonu (Stryjer ir kt., 2009). Stebėjimas dėl seksualinės disfunkcijos apima specifinių vertinimo skalių naudojimą, tokių kaip Arizonos seksualinių patirčių skalė (angl. *Arizona Sexual Experiences Scale, ASEX*) (McGahuey ir kt., 2000), Lytinės funkcijos indeksas (angl. *Sexual Functioning Inventory, SFI*) (Fava ir kt., 2011), Seksualinio funkcionavimo pokyčių klausimynas (angl. *Changes in Sexual Functioning Questionnaire, CSFQ*) (Clayton ir kt., 1997), Su psichotropiniais medikamentais susijusios seksualinės disfunkcijos klausimynas (angl. *the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire, PRSexDQ-SALSEX*) (Montejo ir Rico-Villademoros, 2008) ir Lytinio poveikio skalė (angl. *the Sex Effects Scale*) (Kennedy ir kt., 2010).

6.3. Kardiotoksiškumas

TCA gali sukelti ortostatinę hipotenziją, tachikardiją, ŠSD pokyčius (angl. *heart rate variability*), intraskilvelinio laidumo sulėtėjimą ir yra susiję su didesne miokardo infarkto rizika (Marano ir kt., 2011) ir vaikų staigios kardialinės mirties rizika (Goldberg ir Ernst, 2012). Prospektyvio tyrimo duomenimis, asmenims, nesergantiems kardiovaskulinėmis ligomis, TCA vartojimas buvo susijęs su padidėjusia kardiovaskulinių ligų išsivystymo rizika po 8 metų stebėjimo laikotarpio (Hamer ir kt., 2011). TCA blokuoja kardiovaskulinius Na⁺, Ca²⁺ ir K⁺ kanalus ir sukelia QT intervalo pailgėjimą. Šie pokyčiai susiję su didesne torsade de pointes ir kitų susijusių aritmijų, kurios potencialiai yra mirtinos, išsivystymo rizika. Rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, gretutinės kardiovaskulinės ir metabolinės ligos, įgimto ilgo QT sindromo šeiminė anamnezė, moteriška lytis, gretutinis metabolinių inhibitorių vartojimas bei hipokalemija (Vieweg ir Wood, 2004). Dėl to reikia atsargiai skirti medikamentus, galinčius pailginti QT intervalą, ypač patal dėl žinomų klinikinių rizikų. MAOI dažnai sukelia hipotenziją ir tachikardiją, bei gali sukelti hipertenzinę krizę (Yekehtaz ir kt., 2013). Naujieji antidepresantai yra saugesni širdžiai, bet kai kurie vis dėl to yra siejami su aritmijomis ir sinkope (Pacher ir Kecskemeti, 2004). Citalopramas priklausomai nuo dozės ilgina QT intervalą, todėl JAV FDA rekomenduoja daugiau nei 40 mg/p dozė skirti atsargiai (Pae ir kt., 2014). Nepageidaujamų kardiovaskulinių reakcijų valdymas turi būti atliekamas stebint AKS ir ŠSD. Papildomų medikamentų skyrimas taip pat yra svarstytinas. Sprendimas dėl paciento nukreipimo specialisto priežiūrai turi būti priimamas kiekvienu atveju individualiai

(Goldberg ir Ernst, 2012).

6.4. Kepenų funkcijos sutrikimai

Visi antidepresantai yra susiję su medikamentų sukeltu kepenų pažeidimu, bet kai kurie medikamentai pasižymi didesne rizika nei kiti. Didžiausia kepenų pažeidimo rizika pasižymi nefazodonas (kai kuriose šalyse pašalintas iš rinkos), fenelzinas, imipraminas, amitriptilinas, duloksetinas, bupropionas, trazodonas, tianepinas, agomelatinas, o mažiausia – citalopramas, escitalopramas, paroksetinas ir fluvoksaminas (Voican ir kt., 2014; Friedrich ir kt., 2016). Medikamentų sukeltas kepenų pažeidimas dažniausiai pasireiškia per pirmuosius 6 mėnesius nuo antidepresantų vartojimo pradžios, nors latentinis periodas skiriasi tarp preparatų (Lucena ir kt., 2013). Kuomet stebimas padidėjusi serumo aminortransferazių koncentracija, ar pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimo simptomai ar požymiai, antidepresantų vartojimą galime laikyti galima kepenų pažeidimo priežastimi. Medikamentų sukelta kepenų pažeidimas gali būti hepatoceliulinė, cholestazinė arba mišri hepatoceliulinė-cholestazinė ir gali būti lengva, vidutinė arba sunki (Fontana ir kt., 2010). Pacientams, patiriantiems ūmų kepenų pažeidimą, gali pasireikšti nuovargis, pykinimas, pilvo skausmas, karščiavimas, tamsi šlapimo spalva, gelta arba odos niežulys (Fontana ir kt., 2010). Biocheminiai kepenų funkcijos tyrimai turi būti atliekami stebėjimui. Gali būti reikalinga specialisto priežiūra. Kitos kepenų pažeidimo priežastys gali būti slaplas alkoholio vartojimas. Kai serumo transaminazių koncentracija normalizuojasi, gali būti sprendžiama dėl pakartotino antidepresanto skyrimo, pirmenybę teikiant ne kepenų funkcijos pažeidimą sukėlusiam antidepresantui.

6.5. Hiponatremija

Hiponatremija apibrėžiama kaip būklė, kuomet serumo natrio koncentracija yra žemiau 135 mmol/l (Nagler ir kt., 2014), dažnesnė senyvo amžiaus asmenims bei gali pablogėti vartojant antidepresantus. Gydomo taktika priklauso nuo būklės sunkumo ir ūmumo. Visų gydymo taktikų tikslas yra atstatyti serumo natrio koncentraciją į normos ribas (Nagler ir kt., 2014). Skysčių ribojimas iki 1l per parą rekomenduojamas esant lengvai su antidepresantais susijusiai hiponatremijai (Goldberg ir Ernst, 2012). Taip pat siūlomas gydymo antidepresantais pertraukimas hiponatremijos gydymo laikotarpiu. Kitų medikamentų, ypač patal diuretikų, skyrimas taip pat svarstytinas. Alternatyva gydymui antidepresantais taip pat svarstyтина.

6.6. Serotonino sindromas

Serotonino sindromas yra galimas perteklinio serotonino receptorių antagonizmo rezultatas ir nebūtinai yra idiopatinė reakcija (Boyer ir Shannon, 2005). Serotonino sindromas yra diagnozuojamas remiantis klinikiniais simptomais, sukeliama CNS hiperjaudrumo kartu su medikamentų sukeltu serotonino pertekliumi. Simptomai skiriasi nuo lengvų iki gyvybei pavojingų. Dažni simptomai yra sumišimas, sąmonės sutrikimas, ažitacija, tremoras, hiperrefleksija, mioklonusas, tachikardija, hipertenzija ir karščiavimas. Esant sunkesniems atvejams pasireiškia rbdmiolizė, klonusas, rigidiškumas/hipertonusas, temperatūros pakilimas, karščiavimas arba hipertermija (Werneke ir kt., 2016). Serotonino sindromo gydymas visais atvejais apima serotoninerginių medikamentų

nutraukimą. Gydymo intensyvumas priklauso nuo būklės sunkumo, ir tam tikrais atvejais netaikant agresyvaus gydymo, paciento būklė gali blogėti. Kardiorespiratoriniai ir temperatūros sutrikimai turi būti nedelsiant koreguojami (Boyer ir Shannon, 2005). Ciproheptadinas yra rekomenduojamas serotonino sindromo gydymui, tačiau galimi ir kiti medikamentai (Boyer ir Shannon, 2005).

6.7. Kitos sunkios nepageidaujamos reakcijos

Žinomi ir reti, tačiau potencialiai gyvybei pavojingi šalutiniai antidepresantų poveikiai. Pranešta apie bent du mirtazapino sukeltos agranulocitozės atvejus (Goldberg ir Ernst, 2012). Pasireiškus kraujo diskrazijai, jas sukėlus medikamentas turi būti nutraukiamas. Antidepresantai yra susiję su padidėjusia traukulių rizika, ypatingai TCA ir bupropionas (esant didesnei nei 450 mg/p dozei), tačiau riziką galima sumažinti, sumažinus medikamento dozę (Mago ir kt., 2008). Antidepresantų sukelti ekstrapiramidiniai simptomai ir/ar akatizija yra reti nepageidaujami poveikiai, tačiau gali būti siejami su didesniu sergamumu ir sumažėjusia gyvenimo kokybe (Lane, 1998; Madhusoodanan ir kt., 2010). Pranešta apie gastrointestinalinį kraujavimą pacientams, vartojantiems SSRI, kurie sutrikdo trombocitų funkciją (Bismuth-Evenzal ir kt., 2012), dažniausiai kartu vartojant aspiriną, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) bei kitus medikamentus, veikiančius hemostazę (Mago ir kt., 2008; Anglin ir kt., 2015), taip pat antidepresantų ir NVNU kombinacija yra susijusi su didesne intracerebrinės hemoragijos rizika (Shin ir kt., 2015). Gastrointestinalinio kraujavimo prevencijai vartojant antidepresantus yra rekomenduojamas gretutinis protonų pompos inhibitorių ar H₂ receptorių blokatorių vartojimas (Goldberg ir Ernst, 2012).

7. TYČINIO IR NETYČINIO ANTIDEPRESANTŲ PERDOZAVIMO VALDYMAS

Antidepresantų, ypač senesnių, tokių kaip TCA, perdozavimas gali būti mirtinas (Henry ir kt., 1995; Frey ir kt., 2000). Perdozavus TCA, gali pasireikšti traukuliai ir aritmijos. Staigus būklės blogėjimas yra dažnas ir mirtis ar sunkios komplikacijos dažniausiai pasireiškia per pirmas 24 valandas (Thanacoody ir Thomas, 2005). Naujieji antidepresantai yra saugesni esant perdozavimui. Mirtino toksiškumo indeksas (angl. *Fatal toxicity index, FTI*) yra mirčių skaičiaus dėl

perdozavimo 1 milijonui receptų rodmuo, ir yra aukščiausias TCA – išdėstant nuo desipramino (FTI 201) iki amitriptilino (FTI 38) ir MAOI tranilcipromino (FTI 44) (Buckley ir Faunce, 2003), žemesnis venlafaksinui (FTI 4.4) ir mirtazapinui (FTI 2.6) ir žemiausias SSRI – išdėstant nuo fluvoksamino (FTI 1.5) iki sertralino (FTI 0.38) ir fluoksetino (FTI 0.33) (Koski ir kt., 2013).

Skubus būklės valdymas esant perdozavimui priklauso nuo antidepresanto, jo metabolizmo ir pusinės eliminacijos laiko bei specifinių paciento veiksmų, tokių kaip kitų medikamentų ar alkoholio vartojimas perdozuojant. Gydymo taktika esant perdozavimui yra palaikomojo gydymo taikymas. Pirmo pasirinkimo gydymas yra absorbcijos mažinimas, skrandžio lavažas ar aktyvintos anglies skyrimas (Kerr ir kt., 2001). Esant TCA perdozavimui yra būtina alkalinizacija skiriant natrio bikarbonatą arba atliekant hiperventiliaciją (Kerr ir kt., 2001). Klinikinio atvejo duomenimis, natrio bikarbonato skyrimas gali turėti teigiamą poveikį esant venlafaksino perdozavimui (Buckley ir Faunce, 2003), tačiau duomenų, pagrįsti šiai gydymo taktikai esant kitų naujųjų antidepresantų perdozavimui, nepakanka. Su antidepresantų perdozavimu susijusių traukulių korekcijai gali būti taikoma oro takų apsauga ir benzodiazepinai (Buckley ir Faunce, 2003).

8. IŠVADOS

Gydymas antidepresantais gali būti susijęs su daugybe rizikų, reikalaujančių atidaus vertinimo ir stebėjimo. Gydymas antidepresantais turi apimti gydymo naudos ir žalos įvertinimą. Nepageidaujamos reakcijos gali būti sumažinamos remiantis saugumo stebėjimo rekomendacijomis, kas taip pat gali padėti nustatyti ir įvertinti nepageidaujamas reakcijas, joms pasireiškus. Nepageidaujamų reakcijų valdymo taktikos gali būti naudojamos norint optimizuoti pacientų gydymą. Saugus antidepresantų skyrimas apima individualių rizikos veiksnių atpažinimą ir šių rizikos veiksnių sąsajos su skirtingais antidepresantais, gretutiniais medikamentais ir kitų paciento veiksmų, įvertinimą.

Gaires išvertė ir parengė publikavimui:

LSMU MA MF 6 kurso, 18 grupės studentė Laura Norkutė
LSMU MA Psichiatrijos klinikos gydytoja-rezidentė
Eglė Milašauskienė

LITERATŪRA

- Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. 2012. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin Ther*. 34:113–123.
- Anglin R, Moayyedi P, Leontiadis GI. 2015. Anti-inflammatory intervention in depression. *JAMA Psychiatry*. 72:512. Angst J. 1998. Sexual problems in healthy and depressed persons. *Int Clin Psychopharmacol*. 13 Suppl 6:S1–S4.
- Antonini M, Rybka J, Carvalho LA. 2012. Neuroimmune endocrine effects of antidepressants. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 8:65–83.
- Bailey DE, JR., Landerman L, Barroso J, Bixby P, Mishel MH, Muir AJ, Strickland L, Clipp E. 2009. Uncertainty, symptoms, and quality of life in persons with chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. 50:138–146.
- Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, Sum MY, Sim K. 2017. Suicidal risks in reports of long-term controlled trials of antidepressants for major depressive disorder II. *Int J Neuropsychopharmacol*. 20:281–284.
- Baldwin DS, Palazzo MC, Masdrakis VG. 2013. Reduced treatment-emergent sexual dysfunction as a potential target in the development of new antidepressants. *Depress Res Treat*. 2013:256841.
- Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, Bentham P, Fox C, Holmes C, Katona C, et al. 2012. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTASADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 378:403–411.
- Barr AM, Markou A, Phillips AG. 2002. A 'crash' course on psychostimulant withdrawal as a model of depression. *Trends Pharmacol Sci*. 23:475–482.

- Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. 2007. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry*. 8:67–104. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. 2008. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol*. 20:1101–1114.
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Moller HJ. 2013. 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*. 14:334–385.
- Bauer M, Severus E, Kohler S, Whybrow PC, Angst J, Moller HJ. 2015. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 16:76–95.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. 2002a. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 3:5–43.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. 2002b. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry*. 3:69–86.
- Berk M, Berk L, Castle D. 2004. A collaborative approach to the treatment alliance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 6:504–518. Berk M, Dodd S, Malhi GS. 2005. 'Bipolar missed states': the diagnosis and clinical salience of bipolar mixed states. *Aust N Z J Psychiatry*. 39:215–221.

15. Berk M, Parker G. 2009. The elephant on the couch: sideeffects of psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 43:787–794.
16. Berk M, Stein DJ, Potgieter A, Maud CM, Els C, Janet ML, Viljoen E. 2000. Serotonergic targets in the treatment of antidepressant induced sexual dysfunction: a pilot study of granisetron and sumatriptan. *Int Clin Psychopharmacol*. 15:291–295.
17. Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. 1984. Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord*. 7:133–138.
18. Berlin I, Payan C, Corrae E, Puech AJ. 1999. Serum thyroidstimulating-hormone concentration as an index of severity of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2:105–110.
19. Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW, Hoogendijk WJ. 2013. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol*. 23:1443–1451.
20. Beyondblue. 2011. Clinical practice guidelines for depression and related disorders – anxiety, bipolar disorder and peripartur psychosis – in the perinatal period. A guideline for primary care health professionals. Melbourne: beyondblue: the national depression initiative. Available: <https://www.beyondblue.org.au/resources/health-professionals/clinicalpractice-guidelines/perinatal-clinical-practice-guidelines>.
21. Bismuth-Evenzal Y, Gonopolsky Y, Gurwitz D, Iancu I, Weizman A, Rehavi M. 2012. Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of patients chronically medicated with SSRI drugs. *J Affect Disord*. 136:99–103.
22. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, Weiburg JB, Erb JL, Churchill SE, KOHANE IS, et al. 2014. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry*. 71:889–896.
23. Bousman CA, Hopwood M. 2016. Commercial pharmacogenetic-based decision-support tools in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 3:585–590.
24. Boyer EW, Shannon M. 2005. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 352:1112–1120.
25. Brennan FX, Gardner KR, Lombard J, Perlis RH, Fava M, Harris HW, Scott R. 2015. A naturalistic study of the effectiveness of pharmacogenetic testing to guide treatment in psychiatric patients with mood and anxiety disorders. *Prim Care Companion CNS Disord*. 17. doi:10.4088/PCC.14m01717
26. Buckley NA, Faunce TA. 2003. 'Atypical' antidepressants in overdose: clinical considerations with respect to safety. *Drug Saf*. 26:539–551.
27. Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A, Pisano E, Nonnoi V, Intilla G, Serra G, Balestrieri C, Chessa L, Cauli C, et al. 2007. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 3:22.
28. Carvajal Garcia-Pando A, Garcia del Pozo J, Sanchez AS, Velasco MA, Rueda de Castro AM, Lucena MI. 2002. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 63:135–137.
29. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weiburg JB, Erb JL, Churchill SE, Kohane IS, Iosifescu DV, et al. 2013. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 346:f288.
30. Clayton AH, Mcgarvey EL, Clavet GJ. 1997. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity. *Psychopharmacol Bull*. 33:731–745.
31. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, Dickens C, Ferrier IN, Geddes J, Gilbody S, et al. 2015. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 29:459–525.
32. Coupland CA, Dhiman P, Barton G, Morris R, Arthur A, Sach T, Hippisley-Cox J. 2011. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. *Health Technol Assess*. 15:1–202. iii-iv.
33. Culppepper L, Davidson JR, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL. 2004. Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 65:742–749.
34. Davis JD, Tremont G. 2007. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol*. 32:49–65.
35. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. 2014. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol*. 34:244–255.
36. Demyttenaere K. 2011. Agomelatine: a narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 21 Suppl 4:S703–S709.
37. Demyttenaere K, Corrae E, Hale A, Quera-Salva MA, PicarelBlanchot F, Kasper S. 2013. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr*. 18:163–170.
38. Dodd S, Berk M. 2004. Predictors of antidepressant response: a selective review. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 8:91–100.
39. Dodd S, Buist A, Norman TR. 2000a. Antidepressants and breast-feeding: a review of the literature. *Paediatr Drugs*. 2:183–192.
40. Dodd S, Horgan D, Malhi GS, Berk M. 2005. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *J Affect Disord*. 89:1–11.
41. Dodd S, Malhi GS, Tiller J, Schweitzer I, Hickie I, Khoo JP, Bassett DL, Lyndon B, Mitchell PB, Parker G, et al. 2011. A consensus statement for safety monitoring guidelines of treatments for major depressive disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 45:712–725.
42. Dodd S, Schacht A, Kelin K, Duenas H, Reed VA, Williams LJ, Quirk FH, Malhi GS, Berk M. 2015. Nocebo effects in the treatment of major depression: results from an individual study participant-level meta-analysis of the placebo arm of duloxetine clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 76:702–711.
43. Dodd S, Stocky A, Buist A, Burrows GD, Maguire K, Norman TR. 2000b. Sertraline in paired blood plasma and breast-milk samples from nursing mothers. *Hum Psychopharmacol*. 15:161–264. Dziuks LJ, Vohra J. 1991. Tricyclic antidepressant poisoning. *Med J Aust*. 154:344–350.
44. European Medicines Agency. 2008. Valdoxan: EPAR – Product Information. Downloaded from www.ema.europa.eu/docs/en_GB/.../Product_Information/.../WCS00046227.pdf. Doc. Ref.: EMEA/655251/2008. 20 November 2008 ed.
45. Fava M. 2000. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 61 Suppl 11:37–41. Fava M, Dording CM, Baker RA, Mankoski R, Tran QV, Forbes RA, Eudicone JM, Owen R, Berman RM. 2011. Effects of adjunctive aripiprazole on sexual functioning in patients with major depressive disorder and an inadequate response to standard antidepressant monotherapy: a post hoc analysis of 3 randomized, double-blind, placebocontrolled studies. *Prim Care Companion CNS Disord*. 13. doi:10.4088/PCC.10m00994gr
46. Fava M, Labbate LA, Abraham ME, Rosenbaum JF. 1995. Hypothyroidism and hyperthyroidism in major depression revisited. *J Clin Psychiatry*. 56:186–192.
47. Fernandes BS, Hodge JM, Pasco JA, Berk M, Williams LJ. 2016. Effects of depression and serotonergic antidepressants on bone: mechanisms and implications for the treatment of depression. *Drugs Aging*. 33:21–25.
48. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, Hooftagle JH. 2010. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 52:730–742.
49. Frey R, Schreiner D, Stimpfl T, Vycudilik W, Berzlanovich A, Kasper S. 2000. Suicide by antidepressant intoxication identified at autopsy in Vienna from 1991–1997: the favourable consequences of the increasing use of SSRIs. *Eur Neuropsychopharmacol*. 10:133–142.
50. Friedman RA. 2014. Antidepressants' black-box warning-10 years later. *N Engl J Med*. 371:1666–1668.
51. Friedrich ME, Akimova E, Huf W, Konstantinidis A, Papageorgiou K, Winkler D, Toto S, Greil W, Grohmann R, Kasper S. 2016. Drug-induced liver injury during antidepressant treatment: results of AMSP, a drug surveillance program. *Int J Neuropsychopharmacol*. 19:pyv126.
52. Gavin DR, Ross HE, Skimmer HA. 1989. Diagnostic validity of the drug abuse screening test in the assessment of DSMIII drug disorders. *Br J Addict*. 84:301–307.
53. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Davis J, Mann JJ. 2012. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 69:580–587.
54. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, Herings RM, Mann JJ. 2007. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 164:1356–1363.
55. Ginsberg LD. 2009. Impact of drug tolerability on the selection of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder. *CNS Spectr*. 14:8–14.
56. Giorlando F, Teister J, Dodd S, Udina M, Berk M. 2013. Hyponatraemia: an audit of aged psychiatry patients taking SSRIs and SNRIs. *Curr Drug Saf*. 8:175–180.
57. Goldberg JF, Ernst CL. 2012. Managing the side effects of psychotropic medications. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing.
58. Grundy A, Cotterchio M, Kirsh VA, Kreiger N. 2014. Associations between anxiety, depression, antidepressant medication, obesity and weight gain among Canadian women. *PLoS One*. 9:e99780.
59. Hamer M, Batty GD, Seldenrijk A, Kivimaki M. 2011.
60. Antidepressant medication use and future risk of 344 S. DODD ET AL. cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J*. 32:437–442.
61. Hamm TA, Laughren T, Racoosin J. 2006. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 63:332–339.
62. Heiskanen TH. 2015. Treatment for depression and the risk of weight gain. *J Clin Psychiatry*. 76:e828–e829.
63. Henry JA, Alexander CA, Sener EK. 1995. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ*. 310:221–224.
64. Hiemke C. 2008. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 258 Suppl 1:21–27.
65. Hodge JM, Wang Y, Berk M, Collier FM, Fernandes TJ, Constable MJ, Pasco JA, Dodd S, Nicholson GC, Kennedy RL, et al. 2013. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. *Biol Psychiatry*. 74:32–39.
66. International Society Of Psychiatric Genetics. 2016. Genetic Testing Statement. <http://ispg.net/genetic-testing-statement/> [Online]. Brentwood, TN. [Accessed].
67. Iosifescu DV, Howarth S, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington JJ, Fava M. 2001. T3 blood levels and treatment outcome in depression. *Int J Psychiatry Med*. 31:367–373.
68. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Palo WA, Chen Y, Dragheim M, Clayton AH. 2016. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. *CNS Spectr*. 21:367–378.
69. Jasiak NM, Bostwick JR. 2014. Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants. *Ann Pharmacother*. 48:1620–1628.
70. Joffe P, Larsen FS, Pedersen V, Ring-Larsen H, AaesJorgensen T, Sidhu J. 1998. Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 54:237–242.
71. Jung YE, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. 2011. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 49:437–443.
72. Jureidini JN, Doecke CJ, Mansfield PR, Haby MM, Menkes DB, Tonkin AL. 2004. Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ*. 328:879–883.
73. Karol DE, Criscione-Schreiber LG, Lin M, Clowse ME. 2013. Depressive symptoms and associated factors in systemic lupus erythematosus. *Psychosomatics*. 54:443–450.
74. Keefe RS, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M. 2014. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 75:864–876.
75. Keitner GI. 2010. Adding atypical antipsychotics to antidepressants increases response in treatment-resistant major depression but increases discontinuation as a result of adverse events. *Evid Based Med*. 15:19–20.
76. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, Macqueen GM, et al. 2016. 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*. 61:540–560.
77. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. 2009. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 117 Suppl 1:S1–S2.
78. Kennedy SH, Rizvi SJ, Fulton K, Ellis J, Quilty LC, Ravindran L. 2010. The sex effects scale: pilot validation in a healthy population. *Psychopharmacol Bull*. 43:15–25.
79. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. 2001. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J*. 18:236–241.
80. Kloiber S, Ising M, Reppermund S, Horstmann S, Dose T, Majer M, Zihl J, Pfister H, Unschuld PG, Holsboer F, et al. 2007. Overweight and obesity affect treatment response in major depression. *Biol Psychiatry*. 62:321–326.
81. Kogoj A. 2014. Selective serotonin reuptake inhibitors-induced delirium: a case review. *Psychiatr Danub*. 26:277–280.
82. Kohler S, Buntinx F, Palmer K, Van den Akker M. 2015. Depression, vascular factors, and risk of dementia in primary care: a retrospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 63:692–698.
83. Koski A, Vuori E, Ojanpera I. 2005. Newer antidepressants: evaluation of fatal toxicity index and interaction with alcohol based on Finnish postmortem data. *Int J Legal Med*. 119:344–348.
84. Kruger MJ, Nell TA. 2017. Bone mineral density in people living with HIV: a narrative review of the literature. *AIDS Res Ther*. 14:35.
85. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. 2009. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 117 Suppl 1:S26–S43.
86. Lam RW, Kennedy SH, Parikh SV, Macqueen GM, Milev RV, Ravindran AV. 2016. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: introduction and methods. *Can J Psychiatry*. 61:506–509.

87. Lane RM. 1998. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* (Oxford). 12:192–214.
88. Lavin MR, Mendelowitz A, Kronig MH. 1993. Spontaneous hypertensive reactions with monoamine oxidase inhibitors. *Biol Psychiatry*. 34:146–151.
89. Leong C. 2014. Antidepressants for depression in patients with dementia: a review of the literature. *Consult Pharm*. 29:254–263.
90. Levin GM, Devane CL. 1992. A review of cyclic antidepressant-induced blood dyscrasias. *Ann Pharmacother*. 26:378–383.
91. Lucaci LA, Dumitrascu DL. 2015. Depression and suicide ideation in chronic hepatitis C patients untreated and treated with interferon: prevalence, prevention, and treatment. *Ann Gastroenterol*. 28:440–447.
92. Lucena MI, Carvajal A, Andrade RJ, velasco A. 2003. Antidepressant-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2:249–262.
93. Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. 2010. Extrapyramidal symptoms associated with THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY 345 antidepressants—a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry*. 22:148–156.
94. Maes M. 2009. “Functional” or “psychosomatic” symptoms, e.g. a flu-like malaise, aches and pain and fatigue, are major features of major and in particular of melancholic depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 30:564–573.
95. Mago R, Mahajan R, Thase ME. 2008. Medically serious adverse effects of newer antidepressants. *Curr Psychiatry Rep*. 10:249–257.
96. Marano G, Traversi G, Romagnoli E, Catalano V, Lotrionte M, Abbate A, Biondi-Zoccai G, Mazza M. 2011. Cardiologic side effects of psychotropic drugs. *J Geriatr Cardiol*. 8:243–253.
97. Martinez-Cortes M, Ogando-Portilla N, Pecino-Esquerdo B, Perez-Macia V. 2013. Antidepressant induced recurrent hyponatremia: a case report. *Actas Esp Psiquiatr*. 41:361–364.
98. Mazzoglio Y, Nabar MJ, Muniz MM, Mejias Delamano AA, Munoz S, Magrath Guimet N. 2015. [Sri and Bone Metabolism in HIV Patients with Antiretroviral Therapy]. *Vertex*. 26:202–210. Spanish.
99. Mcgahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, Mcknight KM, Manber R. 2000. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther*. 26:25–40.
100. Mcintyre RS, Suppes T, Tandon R, Ostacher MJ. 2017. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 78:703–713.
101. Menear M, Dore I, Cloutier AM, Perrier L, Roberge P, Duhoux A, Houle J, Fournier L. 2015a. Chronic physical comorbidity burden and the quality of depression treatment in primary care: a systematic review. *J Psychosom Res*. 78:314–323.
102. Menear M, Dore I, Cloutier AM, Perrier L, Roberge P, Duhoux A, Houle J, Fournier L. 2015b. The influence of comorbid chronic physical conditions on depression recognition in primary care: a systematic review. *J Psychosom Res*. 78:304–313.
103. Menkes DB, Herxheimer A. 2014. Interaction between antidepressants and alcohol: signal amplification by multiple case reports. *Int J Risk Saf Med*. 26:163–170.
104. Miller AH, Silberman C, Asnis GM, Munk G, Rubinson E, Spigland I, Norin A. 1986. Epstein-Barr virus infection and depression. *J Clin Psychiatry*. 47:529–530.
105. Miller GE, Freedland KE, Duntley S, Carney RM. 2005. Relation of depressive symptoms to C-reactive protein and pathogen burden (cytomegalovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus) in patients with earlier acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 95:317–321.
106. Moller M, Thyssen P, Kragh-Sorensen P, Pedersen OL, Kristensen CB, Bjerre M, Benjaminsen S, Gram LF. 1983. Mianserin: cardiovascular effects in elderly patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 80:174–177.
107. Montejó AL, Rico-Villademoros F. 2008. Psychometric properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSEXDO-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Sex Marital Ther*. 34:227–239.
108. Muller DJ, Kekin I, Kao AC, Brandt EJ. 2013. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry*. 25:554–571.
109. Murray KO, Resnick M, Miller V. 2007. Depression after infection with West Nile virus. *Emerging Infect Dis*. 13:479–481.
110. Nagler EV, Vanmassenhove J, Van Der Veer SN, Nistor I, Van Biesen W, Webster AC, Vanholder R. 2014. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMC Med*. 12:1.
111. National Institute for Health Care and Excellence. 2014. NICE guidelines [CG192]. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg192>. [Accessed 19th Nov 2015].
112. Nemeroff CB, Devane CL, Pollock BG. 1996. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry*. 153:311–320.
113. Nolan MS, Hause AM, Murray KO. 2012. Findings of longterm depression up to 8 years post infection from West Nile virus. *J Clin Psychol*. 68:801–808.
114. Noordam R, Aarts N, Tiemeier H, Hofman A, Stricker BH, Visser LE. 2015. Sex-specific association between antidepressant use and body weight in a population-based study in older adults. *J Clin Psychiatry*. 76:e745–e751.
115. O'Brien J, Ames D, Chiu E, Schweitzer I, Desmond P, Tress B. 1998. Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder: follow up study. *BMJ*. 317:982–984.
116. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, et al. 2010. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 56:692–699.
117. OECD. 2013. Health at a Glance 2013: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance2013-en accessed 23rd April 2015 from <http://www.oecd.org/Health-at-a-Glance-2013.pdf> [Online].
118. Ozmenler NK, Karlidere T, Bozkurt A, Yetkin S, Doruk A, Sutçigil L, Cansever A, Uzun O, Ozgen F, Ozsahin A. 2008. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol*. 23:321–326.
119. Pachter P, Keeskemeti V. 2004. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des*. 10:2463–2475.
120. Pae CU, Wang SM, Lee SJ, Han C, Patkar AA, Masand PS. 2014. Antidepressant and QT interval prolongation, how should we look at this issue? Focus on citalopram. *Expert Opin Drug Saf*. 13:197–205.
121. Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, Sockalingham S, Li M, Patten S, Rodin G, Schaffer A, Beaulieu S, McIntyre RS. 2012. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry*. 24:91–109.
122. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, Alvarez-Jimenez M, Voutier C, Bechdolf A, McGorry PD, Scott J, Berk M, Cotton SM. 2017. A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 135:273–284.
123. Rauma PH, Honkanen RJ, Williams LJ, Tuppurainen MT, Kroger HP, Koivumaa-Honkanen H. 2016. Effects of antidepressants on postmenopausal bone loss – A 5-year longitudinal study from the OSTPRE cohort. *Bone*. 89:25–31.
124. Rauma PH, Pasco JA, Berk M, Stuart AL, Koivumaa-Honkanen H, Honkanen RJ, Hodge JM, Williams LJ. 2015. The association between use of antidepressants and bone quality using quantitative heel ultrasound. *Aust N Z J Psychiatry*. 49:437–443.
125. Richard IH, Modermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, Factor SA, Juncos J, Serrano Ramos C, Brodsky M, et al. 2012. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*. 78:1229–1236.
126. Rivelli S, Jiang W. 2007. Depression and ischemic heart disease: what have we learned from clinical trials? *Curr Opin Cardiol*. 22:286–291.
127. Roose SP, Glassman AH, Giardina EG, Walsh BT, Woodring S, Bigger JT. 1987. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry*. 44:273–275.
128. Selzer ML. 1971. The Michigan alcoholism screening test: the quest for a new diagnostic instrument. *Am J Psychiatry*. 127:1653–1658.
129. Servier Laboratories. 2014. Valdoxan Product Information – Verion 15g. Available at <http://secure.healthlinks.net.au/content/serve/pi.cfm?product=asepvaldx> [Accessed 5th November 2015].
130. Shacham E, Nurutdinova D, Satyanarayana V, Stamm K, Overton ET. 2009. Routine screening for depression: identifying a challenge for successful HIV care. *AIDS Patient Care STDS*. 23:949–955.
131. Shelton C. 2009. Factors impacting the selection of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder at risk for nonadherence. *CNS Spectr*. 14:15–19.
132. Shin JY, Park MJ, Lee SH, Choi SH, Kim MH, Choi NK, Lee J, Park BJ. 2015. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 351:h3517.
133. Silins E, Copeland J, Dillon P. 2007. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Aust N Z J Psychiatry*. 41:649–655.
134. Singh AB, Bousman CA. 2017. Antidepressant pharmacogenetics. *Am J Psychiatry*. 174:417–418.
135. Snyder HR. 2013. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 139:81–132.
136. Spindelegger CJ, Papageorgiou K, Grohmann R, Engel R, Greil W, Konstantinidis A, Agelink MW, Bleich S, Ruether E, Toto S, et al. 2014. Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: a drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010. *Int J Neuropsychopharmacol*. 18:pyu080.
137. Stryer R, Spivak B, Strous RD, Shiloh R, Harary E, Polak L, Birgen M, Kotler M, Weizman A. 2009. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 32:82–84.
138. Stuart AL, Mohebbi M, Pasco JA, Quirk SE, Brennan-Olsen SL, Berk M, Williams LJ. 2017. Pattern of psychotropic medication use over two decades in Australian women. *Aust N Z J Psychiatry*. [accessed 2017 May 1]. DOI:10.1177/0004867417704056
139. Swann AC, Lafer B, Perugi G, Frye MA, Bauer M, Bahk WM, Scott J, Ha K, Suppes T. 2013. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am J Psychiatry*. 170:31–42.
140. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. 2013. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 5:CD003382.
141. Tepley RM, Packard KA, White ND, Hilleman DE, Dinicolantonio JJ. 2016. Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 58:514–528.
142. Thanacoody HK, Thomas SH. 2005. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev*. 24:205–214.
143. Thase ME, Fayyad R, Cheng RF, Guico-Pabia CJ, Sporn J, Boucher M, Tourian KA. 2015. Effects of desvenlafaxine on blood pressure in patients treated for major depressive disorder: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin*. 31:809–820.
144. Uher R, Farmer A, Henigsberg N, Rietschel M, Mors O, Maier W, Kozel D, Hauser J, Souery D, Placentino A, et al. 2009. Adverse reactions to antidepressants. *Br J Psychiatry*. 195:202–210.
145. Veith RC, Raskind MA, Caldwell JH, Barnes RF, Gumbrecht G, Ritchie JL. 1982. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. *N Engl J Med*. 306:954–959.
146. Vieweg WV, Wood MA. 2004. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics*. 45:371–377.
147. Voican CS, Corballe E, Naveau S, Perlemuter G. 2014. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*. 171:404–415.
148. Werneke U, Jamshidi F, Taylor DM, Ott M. 2016. Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome – a metaanalysis of cases. *BMC Neurol*. 16:97. Williams LJ, Henry MJ, Berk M, Dodd S, Jacka FN, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA. 2008. Selective serotonin reuptake inhibitor use and bone mineral density in women with a history of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 23:84–87.
149. Williams LJ, Pasco JA, Hodge JM, Berk M. 2016. Is there a nexus between mental and bone health? *Aust N Z J Psychiatry*. 50:829–830.
150. Williams LJ, Pasco JA, Jacka FN, Hodge JM, Kotowicz MA, Berk M. 2013. Quantitative Heel Ultrasound (QUS) measures of bone quality in association with mood and anxiety disorders. *J Affect Disord*. 146:395–400.
151. Williams LJ, Pasco JA, Stuart AL, Jacka FN, Brennan SL, Dobbins AG, Honkanen R, Koivumaa-Honkanen H, Rauma PH, Berk M. 2015. Psychiatric disorders, psychotropic medication use and falls among women: an observational study. *BMC Psychiatry*. 15:75.
152. Wise TN, Perahia DG, Pangallo BA, Losin WG, Wiltse CG. 2006. Effects of the antidepressant duloxetine on body THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY 347 weight: analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 8:269–278.
153. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. 2009. Glucocorticoids. Mood, memory, and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 1179:19–40.
154. Woo YS, Seo HJ, McIntyre RS, Bahk WM. 2016. Obesity and its potential effects on antidepressant treatment outcomes in patients with depressive disorders: a literature review. *Int J Mol Sci*. 17:E80.
155. Wright SL, Persad C. 2007. Distinguishing between depression and dementia in older persons: neuropsychological and neuropathological correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 20:189–198.
156. Yekhezta H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. 2013. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J Tehran Heart Cent*. 8:169–176.
157. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, Ramin S, Chaudron L, Lockwood C. 2009. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 31:403–413.