

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



НЕНАД БИОРАЦ

**Испитивање квалитета живота и трошкова лечења
пацијената оболелих од депресије**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Крагујевац 2012.... Године

Име и презиме: Ненад Биорац
Датум и место рођења 18.03.1978.год. Свилајнац

1 Ненад М Биорац

Садашње запослење: Доктор медицине

II. Докторска дисертација

Наслов: Испитивање квалитета живота и трошкова лечења пацијената оболелих од депресије

Број страница: 151

Број слика: 36 табела, 31 графикон

Број библиографских података: 58

Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука
Универзитета у

Крагујевцу, Клинички Центар у

Крагујевцу

Научна област (УДК):

Медицина (Клиничка и
експериментална фармакологија)

Ментор:

Доц др Михајло Б Јаковљевић

III. Оцена и одбрана

Датум пријаве теме:

18.01.2012. године

Број одлуке и датум прихватања

докторске дисертације 01-10274/3-23, дана 28.11.2012. године

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

1. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник
2. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. Доц. др Александра Дицков, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Психијатрија, члан
4. Доц. др Наташа Ђорђевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
5. Доц. др Јасмина Миловановић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Комисија за оцену докторске дисертације:

1. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник
2. Проф. др Александра Дицков, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Психијатрија, члан
3. Доц. др Наташа Ђорђевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Комисија за одбрану докторске дисертације:

1. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских

2 Ненад М Биорац

наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија,
председник

2. Проф.др Александра Дицков, ванредни професор Медицинског факултета
Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Психијатрија, члан
3. Доц. др Наташа Ђорђевић, доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и
токсикологија, члан

Датум одбране дисертације:

Захваљујем се :

З Ненад М Биорац

*-мом Ментору Доц.др Михајлу Б Јаковљевићу који је овај процес учинио могућим,
-мојим родитељима оцу Миловану и мајци Милеви који су ме срдечно подржавали,
-супрузи Марији која је увек имала разумевања за мене и безмерно ми помагала,
-ћеркама Вањи, Лени и Нађи којима посвећујем овај рад.*

САДРЖАЈ :

4 Ненад М Биорац

1. УВОД

6

1.1 Патологија пормећаја расположења у клиничкој психијатрији

7

1.2 Генеза и последице велике депресије

19

1.3 Савремени фармако- и психотерапијски приступи

20

2. ЦИЉЕВИ РАДА

28

3. МАТЕРИЈАЛ

29

4. МЕТОДОЛОГИЈА

32

4.1 Дизајн студије и статистичка анализа

32

4.2 Психометрија као методолошки приступ

36

4.3 Квалитет живота са депресијом

44

4.4 Безбедност и подношљивост антидепресивних лекова

49

4.5 Економски аналитички оквир примењен на здравствени

проблем 51

5. РЕЗУЛТАТИ

53

5 Ненад М Биорац

5.1 Демографска и медицинска структура узорка	
53	
5.2 Процена успеха клиничког одговора	
57	
5.3 Квалитет живота пацијената	
73	
5.4 Пријављене нежељене реакције на лек	
79	
5.5 Анализа трошкови-ефективност и трошкови-корисност	
80	
5.6 Економске последице лечења депресије из друштвене перспективе	
	96

6. ДИСКУСИЈА

123

6.1 Однос клиничког одговора и скорова квалитета живота
123

6.2 Однос клиничког одговора и и трошкова лечења
126

7. ЗАКЉУЧАК

129

8. ЛИТЕРАТУРА

130

9. ПРИЛОГ

137

6 Ненад М Биорац

9.1 Упитници процене клиничког одговора на лечење	137
9.2 Упитници квалитет живота пацијента са депресијом	140
9.3 Упитник - Нежељена дејства лекова	144
9.4 Одобрење Етичког Комитета	145
9.5 Кључна документацијска информатика	148
9.6 Key Words Documentation	149
9.7 Биографија аутора	150
9.8 Author 's Curriculum Vitae	151

1. УВОД

1.1 Патологија пормећаја расположења у клиничкој психијатрији

Депресија представља једно од најчешћих психопатолошких стања и један од водећих узрока инвалидности широм света. Може се јавити у свакој животној доби. Чак 10% становништва у неком периоду живота доживи неке од видова депресије. Погађа све слојеве, све материјалне категорије и све облике друштва. Према проценама СЗО преко 121 милион људи у свету данас бољује од депресије, од чега двоструко више жена. На основу DALY показатеља (Збир година живота које су потенцијално изгубљене због превременог морталитета и година продуктивног живота изгубљених због инвалидности) и резултата истраживања "Глобалног оптерећења болестима", до 2020. депресија ће бити други најчешћи здравствени проблем, што данас већ представља у узрасту између 15-44 год. живота и односи се на оба пола подједнако.

Депресија (лат. *deprimere* - потиштеност, утученост, клонулост, тупост, безвољност) представља психијатријски поремећај патолошког сниженог расположења. Може се јавити као симптом или синдром у оквиру различитих психијатријских поремећаја или као самосталан ентитет. На равни симптома, депресија је патолошко расположење, мотивационо, квантитативно и квалитативно различито од нормалне туге. На равни синдрома, депресија обухвата разне комбинације психичких, психомоторних и соматских симптома, који се испољавају различитим интензитетом, од благих до психотичних облика. (1)

Феноменолошко једро депресије сачињавају:

- Патолошко расположење
- Депресивни мисаони садржај

- Поремећај вољно нагонских динамизама
- Вегетативне сметње.

1.2 Генеа и последица велике депресије

Хипократ (460-377 пре н.е.) живео је у време грчког просветитељства. Он сматра да менталне болести и ментални поремећаји могу бити објашњени на основу природних узрока. Непријатне снове и анксиозност објашњавао је на- глим протоком жучи до мозга. За меланхолију је мислио да настаје услед ви- шка црне жучи (меланос-црн и холе-жуч), хуморална теорија.

Гален (ад 30-90) био је истакнути римски лекар и филозоф грчког порекла, такође је подржавао хуморалну теорију. Поделои је душу на две области:

ДУША	ЛОКАЦИЈА	ФУНКЦИЈА
РАЦИОНАЛАН	МОЗАК	КОНТРОЛА УНУТРАШЊИХ И СПОЉАШЊИХ ФУНКЦИЈА УНУТРАШЊИ=имагинација, разум, меморија, перцепција, покрет СПОЉАШЊИ=пет чула
ИРАЦИОНАЛАН	СРЦЕ И ЈЕТРА	КОНТРОЛИШЕ СВЕ

Он је сматрао да је ментална болест поремећај који је настао тако што је мо-зак погођен животињским духом(меланхолија, манија) или зато што је поре- мећај настао у неком другом органу.(2)

У раном VII веку ђаво је прихваћен као кривац за све врсте девијантног понашања, односно психичких поремећаја, “демонологија“. Од средњег века до ренесансе она доводи менталну медицину у мрачњаштво.(3)

„Анатомија Меланхолије“ Роберта Бартона први пут се појавила 1621. год. Он је детаљно описао психолошке и социјалне узроке (као што су сиромаштво, страх и усамљеност) за које је сматрао да су директно узрочно повезани са меланхолијом. Бартон је предлагао да против меланхолије можемо се борити здравом исхраном, квалитетним сном, музиком и „адекватним радом“, као и разговором о проблему са пријатељем.

Немачки лекар Јохан Кристијан Хеинротх је тврдио да је меланхолија поремећај душе и да настаје због моралног сукоба унутар пацијената. Сматра да је основ свих душевних болести грех, приклањање злу, егоизам, страст, охолост и различити религиозни преступи. По његовом мишљењу психотерапија има улогу да етички савлада психичке симптоме, а високо морална начела делују профилактички. (5).

Јаснију формулацију депресивних поремећаја дали су “Baillarger i Farlet”, средином XIX века у Француској, објаснили су да се фаза депресије и маније могу понављати код истих болесника. “Baillarger” је појаву назвао “Folie a double forme”, лудило са двоструким обликом, јер се заједно појављују манија и депресија, а “Farlet” је феномен назвао “Folie circulaire” лудило са циркуларним током. (4).

Крајем XIX века немачки психијатар Емил Крепелин у почетку се снажно ослањао на везу између наследног фактора и менталних болести, а касније је веровао у важност метаболичких фактора. Првобитни назив за схизофренију је деменција прекокс и по Крепелиновом мишљењу код овог обољења не долази до развоја деменције, већ се говори о повратном току болести у смислу маније и депресије. Први је увео термин депресија и његов класификациони систем представљао је основни појам психијатријских поремећаја. (5)

Најзначајније актуелне класификације које се користе за систематско приказивање различитих психичких поремећаја су

”Међународна класификација болести, десета ревизија“ (МКБ-10) и америчка класификација “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition“ (DSM-IV), МКБ-10 (ICD-10) представља службену класификацију коју користимо у нашој земљи. Први пут је презентована од стране СЗО 1992. год. и у употреби је до данас у већини европских земаља. Поремећаји расположења су груписани од F30-F39. „DSM-IV“ је направљена од стране Америчког психијатријског удружења (АРА) и у употреби је од 1994. год.

Етиологија

1. Биолошке теорије

Биохемија мозга у депресији је промењена. Појачано је лучење стресних хормона који могу довести до оштећења и пропадања неурона. Временом доводи до тешких промена личности, блокира вољу, мотивацију и способност одлучивања.

Биолошки амини Серотонинска хипотеза: Серотонин има важну улогу у регулаторној функцији расположења, срчаног ритма, дисања, појачава оптимизам, утиче на самопоштовање, осећај сигурности и релаксације, побољшава концентрацију, поспешује унутрашњу контролу импулса и понашања, такође учествује у регулацији циркардијалних ритмова будности и спавања, регулише промене REM и NREM фазе. Смањена концентрација серотонина у амигдалама узрокује губитак задовољства и осећаја среће. У понсу (nucleus garphe) изазива поремећај спавања. У префронталном

кортексу развија психомизам и немогућност пројекције у будућности.(6).

Катехоламинска хипотеза,(допамин и норадреналин).Допамин је одговоран за емоционалну регулацију, учење и памћење, хедонистичко доживљавање задовољства и ужитка, привлачност објекта и других људи, радозналост, екстровертност. Норадреналин игра важну улогу у стварању виталне енергије, у активирању и одржавању будности, у контроли тзв. борба или бег реакције, у перцепцији стреса и опасности у процени бихевиоралне сензитизације. Норадреналин и серотонин су два најодговорнија неуротрансмитера у патофизиологији поремећаја расположења. Одређени подаци говоре да се смањена допаминергичка активност јавља код депресије, а повећана активност код маније. Такође, хиперактивност холинергичких структура у мозгу, хипер и хипосензитивност моноаминских рецептора, дисбаланс рецепторских система доводи до психичких поремећаја.

Други неурохемијски узроци: Поремећај регулације неуропептида, система “second messenger”, недостатак витамина B12 и фолне киселине. (7).

Неуроендокрини узроци се манифестују у смислу поремећаја лимбичко-хипоталамичко-хипофизно-адrenalне осовине, која је хиперактивна, што узрокује повећано ослобађање кортизола у крви. У депресији, такође, долази до смањеног ослобађања ТСХ, снижен је ниво гонадотропног хормона, фоликулостимулирајућег хормона, лутенизирајућег хормона, тестостерона, као и снижене вредности имуних фактора. Савремена истраживања показују да код депресије долази до пропадања неурона, то је спор неуродегенеративан процес-Теорија неурогенезе и неуропластичности.

2. Психосоцијалне теорије

Појава депресивних симптома сигурно је комбинација низа генетских, биолошких и психосоцијалних чинилаца. Прве концепте о основној улози психичких чинилаца у етиопатогенези депресије дали су К.Абрахам(1911) и С. Фројд (1917), који наглашавају да су карактерне особине те које условљавају развој депресије. Одраслу особу са оралним карактером одликује зависност, пасивност, похлепа, претерано орално уживање. Настаје ако је у оралној фази, која се одиграва у првој години живота, где сва задовољства које дете доживљава долази преко ерогених зона уста (дојење), биолошке непријатности (стрепња, несигурност), може довести до везивања дела либида за оралне активности. Код таквих личности губитак вољене особе доводи до фиксације у оралној фази, при чему се као одбрана јавља агресивност, која бива потиснута, било због осећаја кривице или због страха да се не изгубе друге особе. Првобитни агресивни импулс (осећај мржње) бива усмерен према вољеној особи, а касније против њих самих. Услед амбивалентних осећања јавља се осећај кривице и безвредности, што води у депресију.(8).

Бихејвиорална теорија:

Према Бибрингу(1965), нарцисоидне особе доживљавају беспомоћност услед неуспелог покушаја да достигну превисоке циљеве, што доводи до губитка самопоштовања и депресије(9).

Други (нпр. Селигман) сматрају да се депресија јавља код људи чији су животи испуњени честим неуспесима, што изазива феномен научене беспомоћности.

Когнитивна теорија : Веск сматра да депресивни поремећај настаје код људи са негативним искуствима током психосоцијалног развоја и своју теорију базира на поремећају мишљења(искривљени мисаони процеси) и ко- гнитивној тријади.Поремећај мишљења настаје услед негативних когнитивн- их шема.Оне се јављају код људи који селективно превиђају, односно немају перцепцију позитивних информација, а региструју и апстрахују негативне, и код оних који лакше усвајају, односно лакше памте негативне информације, тешко се сећају и складиште позитивне информације- преовлађују негативне мисли у свести појединца.

Поремећај мишљења настаје услед катастрофизирања(пренаглашавање минорних негативних догађаја),апсолутистичког“Све или ништа“ (црнобело, дихотомно) размишљања, где се догађаји виде или као добри или као лоши и прекомерне генерализације типа “Све је против мене“. Веск сматра да код особа са негативним искуствима током психосоцијалног развоја долази до активирања латентних депресивних образаца мишљења и настаје болест.(14) Фројд је термин психодинамика користио да нагласи конфликт између суп- ротстављених интрапсихичких стања. Данас се депресија сагледава много комплексније.(8).

Социјална теорија: Поремећен рани однос мајка - дете, неостварена приврженост, рана сепарација у детињству , губитак родитеља пре једанае- сте године живота, губитак посла, такође може бити окидач за развој депре- сије, због безнадежности економског преживљавања.

Депресија може бити проузрокована без икаквог повода или било којом стресном ситуацијом , као што су одлазак од куће, рађање детета, одлазак детета од куће. Проблем не можемо генерализовати, јер свака особа на себи својствен начин доживљава стрес.

Разна проучавања су потврдила да стресни догађаји који дуго трају уз- рокују губитак неурона и редукцију синапси,што повећава ризик од следеће депресивне епизоде и утиче,такође,на физичку структуру мозга и може про- узроковати неповратне физичке промене мозга. Генетски фактор и карактер- не црте личности могу представљати добру основу за развој депресије . (53).

Класификација депресивних поремећаја

Две актуелне класификације за системско представљање различитих психичких поремећаја су „Међународна класификација болести, десета ревизија“ (МКБ-10) и „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition“ (DSM-IV). (МКБ-10), публикована је од стране СЗО 1992. год.

Користи се у већини европских земаља, и у нашој земљи представља службену класификацију. Психијатријске дијагнозе се налазе у поглављу „V“ које је означено словом „F“, при чему су поремећаји расположења групи- сани од F30-F39. СЗО у (МКБ-10) познаје депресивне поремећаје као:

- F31.3 Биполарни афективни поремећај, блага или умерена депресивна епизода
- F31.4 Биполарни афективни поремећај, тешка депресивна епизода без симптома психозе
- F31.5 Биполарни афективни поремећај, тешка депресивна епизода са симптомима психозе
- F31.6 Биполарни афективни поремећај, мешовита епизода
- F31.7 Биполарни афективни поремећај, у ремисији
- F32 Депресивна епизода
- F32.0 Блага депресивна епизода
- F32.1 Умерена депресивна епизода
- F32.2 Тешка депресивна епизода без симптома психозе
- F32.3 Тешка депресивна епизода са симптомима психозе
- F32.8 Друге депресивне епизоде
- F32.9 Депресивна епизода, неспецифична
- F33 Повратни депресивни поремећај
- F33.0 Благи повратни депресивни поремећај

- F33.1 Умерен повратни депресивни поремећај
- F33.2 Тежак повратни депресивни поремећај без симптома психозе
- F33.3 Тежак повратни депресивни поремећај са симптомима психозе
- F33.4 Повратан депресивни поремећај, у ремисији
- F33.8 Други повратни депресивни поремећај
- F33.9 Повратни депресивни поремећај, неспецифичан
- F38.1 Други повратни поремећај расположења (Рекурентни кратки депресивни поремећај). (10).

(DSM-IV) је створена од стране Америчког психијатријског удружења (APA), и у употреби је од 1994. год. Основне карактеристике ове класификације су да је ослобођена било каквих теоријских нагађања о етиологији (узроку настанка) психичких поремећаја. Свака болест јесте збир карактеристичних симптома, који морају бити присутни да би се поставила дијагноза. Укључивање или искључивање одређене дијагнозе зависи и од дужине трајања симптома као и од њиховог постојања или непостојања. Може да се преводи у (ICD) класификацију. Све психичке поремећаје можемо сврстати у:

- Клинички психијатријски синдроми; специфична заосталост у развоју
- Поремећај личности; ментална ретардација
- Соматски поремећаји и стања
- Психосоцијални и проблем окружења
- Адаптивно функционисање

Садржи речник техничких термина који се употребљавају приликом дефинисања одређених појмова. Тежина психичког

поремећаја се после дија- гностиковања може означити као блага или тешка. Поремећаје расположења познаје као: **Депресивни поремећаји** и **Биполарни поремећаји**.

Код депресивних поремећаја разликујемо:

- Велики депресивни поремећај
 - Појединачни/хронични/повратни
 - Атипични
 - Меланхолични
 - Кататони
 - Психотични
 - Постпартални
 - Сезонски

- Дистимични поремећај
- Неспецифични депресивни поремећај

Код Биполарних поремећаја разликујемо:

- Биполарни I поремећај
 - Маничне/мешовите епизоде
- Биполарни II поремећај
 - Хипоманија+велика депресивна епизода
- Циклотимични поремећај
 - Хипоманија+Депресивна епизода која не испуњава критеријуме за велику депресију
- Неспецифични биполарни поремећаји.

Према МКБ-10, под депресивном епизодом подразумевамо поремећај који траје најмање две недеље и праћен је депресивним симптомима.

Типични симптоми:

1. Изражено депресивно расположење,отпорно на утицаје из околине и траје најмање две недеље.
2. Губитак интересовања и задовољства
3. Смањена енергија,осећај замарања

Остали симптоми:

1. Губитак самопоуздања и самопоштовања
2. Самопонижавање или осећај кривице
3. Суицидалне мисли или понашање
4. Отежано мишљење, смањена концентрација
5. Психомоторна агитација или ретардација
6. Несаница или хиперсомнија
7. Смањен или појачан апетит

Разликујемо благу, умерену и тешку депресивну епизоду:

- Благу депресивну епизоду карактерише присуство најмање четири симптома, од тога обавезно бар два типична симптома
- Умерену депресивну епизоду карактерише присуство најмање шест симптома, од тога обавезно бар два типична
- Тешку депресивну епизоду карактерише присуство најмање осам симптома, од тога обавезно три типична симптома. (10).

Према (DSM IV-TR) , критеријуми који су неопходни да би се дијагностиковала велика депресивна епизода су присуство најмање пет од следећих симптома током најмање две недеље , уз промену ранијег нивоа функционисања:

1. Депресивно расположење, већим делом дана, готово свакодневно
2. Знатно смањење интереса или задовољства у свим или готово свим активностима
3. Значајан губитак на тежини или пораст тежине, или смањен или појачан апетит
4. Несаница или хиперсомнија
5. Психомоторна агитација или ретардација
6. Умор или губитак енергије
7. Осећање безвредности или непримерене кривице
8. Смањена способност мишљења или концентрације
9. Понављајуће мисли о смрти, о самоубиству
10. Покушај или план покушаја самоубиства.

Даље одредбе према (DSM IV-TR) за дијагностику велике депресивне епизоде

- Обавезно је присуство симптома под 1. и 2.
- Симптоми морају да изазову значајну патњу или да доведу до поремећаја функционисања у друштвеним, професионалним и другим областима живота.
- Депресија не сме да буде изазвана дејством неке супстанце или поремећајем општег здравственог стања.
- Симптоми не смеју да испуњавају критеријуме за мешовите епизоде (тј. и за манију и за депресивну епизоду).
- Присуство других симптома везано за тугу (симптоми који трају дуже од два месеца или указују на трајно функционално оштећење, морбидна заокупљеност болешћу, суицидалне идеје удружене са психотичним симптомима или психомоторне ретардације и сл.).

- Велику депресивну епизоду морамо разликовати од схизофреније и схизофрених поремећаја, деменције или других психотичних поремећаја.
- Код старијих пацијената, ако се ригорозно примењује DSM IV-TR критеријум, велики депресивни поремећај морамо јасно раздвојити од депресивних симптома, који су удружени са функционалним оштећењем.

Разликујемо:

Благу, умерену (са и без соматизације) и тешку (са и без психотичних елемената) депресивну епизоду. Када велика депресивна епизода траје дуже од две године, говоримо о хроничном току болести.(11).

Клиничка слика депресије

Код различитих психијатријских поремећаја, депресија се може јавити као симптом или синдром. У основи депресије примарно долази до поремећаја расположења, у смислу (патолошког нерасположења), туге. Први симптоми који наговештавају настанак болести су обично соматски: несаница (рана, средња и касна), умор, главобоља, костобоља, болови у мишићима, болови у зглобовима, чести болови у стомаку, констипација, губитак апетита, промена у тежини, аменореја код жена. Тегобе су најизраженије у раним јутарњим часовима, док се у току дана смањују. Друго, жале се да су раздражљивији, тужни или лошег расположења. Код старијих особа може доћи до опште збуњености или општег пада у функционисању, и код њих су соматски симптоми израженији. Код деце у сиротишту у почетку се јављају симптоми раздражљивости, пад успеха у школи или социјално повлачење. Ове симптоме Рене Шпиц је описао у аналитичкој депресији.(12)

Код свих пацијената се јавља немогућност доживљавања среће и радости (анхедонија). Особа о себи суди песимистички, негативно размишља о будућности, равнодушна је према окружењу и губи интересовање готово у свему. Пацијенти изражавају незадовољство, долази до губитка основне животне енергије и мотивације, пада концентрације, губи се жеља за преузимањем иницијативе и деловањем.

Имају осећај безвредности, безнађа, беспомоћности, забринути су, одсутни, замишљени. Често пацијенти не испољавају вербално своје симптоме, међутим, њихово стање психичког бола је јасно видљиво у самом наступу.

Држање пацијента је клонуло, тужних црта лица, чело је наборано, крајеви усана опуштени, говори тихим монотоним на моменте једва чујним гласом, јавља се недостатак спонтаности или садржаја, смањена је потреба за хигијеном. Показују знаке психомоторне ретардације, коју карактерише успорен ход, губитак равнотеже. Психомоторна агитација се такође може видети код неких пацијената, који су узнемирени, у покрету, "ломе руке", чупају косу и сл. Остали психички поремећаји су у складу са основним афективним поремећајем. Пажња је хипертенацитетна, у мишљењу доминира депресивна тема. Јављају се и хипохондричне теме, теме пропадања, теме прогањања (пасивне персекуције). Такође, ретки су и перцептивни поремећаји, илузије, халуцинације и они су у складу са депресивним суманутим идејама. Душевни бол и патња су, код појединих пацијената, толико снажни да се код њих јавља жеља за смрћу, где постоји реална опасност од самоубиства (суицида). Никад се сви симптоми не јављају код једног пацијента. (53).

1.3 Савремени фармако и психотерапијски приступи

Постоји широк спектар делотворних третмана у лечењу депресије. Депресију можемо лечити лековима (антидепресивима), психотерапијом (когнитивно-бихејвјоралном, интерперсонална терапија итд.) и електроконвулзивном терапијом. Ови видови терапије могу се примењивати појединачно или комбиновано. Сви антидепресиви су, у зависности од симптоматологије, подједнако делотворни, а разликују се по својој сигурности и нежељеним дејствима. Делују на серотонергички или допаминергички систем. Обично је потребан период од две до шест недеља да би се постигао адекватан клинички одговор. Приликом избора лекова, лекар мора да води рачуна о безбедности, подношљивости и нежељеним дејствима лека. Неуспех током лечења

антидепресивима настаје услед неадекватног избора лека, дозирања и дужи- не трајања третмана. Према смерницама СЗО, циљ лечења акутне депресије треба увек да буде комплетна ремисија, а не само делимично побољшање. После ремисије третман би требао да се настави најмање шест месеци у односу на тежину депресивног поремећаја, због постојања високог ризика од рецидива. Такође, не треба мењати дозу која је била на почетку терапије. Према смерницама American College of Physician guideline из 2008. год., терапију антидепресивом треба мењати ако пацијент нема адекватан одговор у року од 6-8 недеља, код лечења великог депресивног поремећаја. Уколико је постигнут позитиван одговор, дужина трајања терапије треба да буде од 4-9 месеци. Код особа млађих од 40. год. са две или више епизода депресије у анамнези, или особе било које животне доби са три или више претходних епизода, може се размотрити увођење доживотне терапије одржавања.(15).

Однос корист-ефикасност антидепресива у поређењу са плацебом расте са озбиљношћу депресивног поремећаја. Док код благе и умерене депресије готово да нема разлике између плацеба и антидепресива, код пацијената са великим депресивним поремећајем значај је велики. У 2011. год. Америчка психијатријска асоцијација (АРА) је дала смернице за лечење пацијената са великим депресивним поремећајем:

- Сваком пацијенту понаособ треба прилагодити план лечења, на основу пажљиве процене симптома, укључујући скале за процену депресивности.

- Модалитет лечења је завистан од клиничке процене, других поремећаја, стресних фактора, жеља пацијента као и реакције пацијента на предходни третман.(16).

Фармаколошку терапију можемо поделити на:

- Трициклични антидепресиви
- Хетероциклични („атипични“) антидепресиви:
 - Селективни антагонисти пресинаптичких норадренергичких и серотонергичких рецептора(миртазапин)
 - Инхибитори преузимања норадреналина и серотонина(венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин)
 - Селективни инхибитори преузимања норадреналина(ребоксетин)
 - Инхибитори преузимања серотонина
 - Антагонисти пресинаптичких серотонинских рецептора(нефазодон)
- Селективни инхибитори преузимања серотонина
- Инхибитори моноамино-оксидазе
- Кантарион (*hypericum perforatum*) као антидепресив.(17,18).

Трициклични антидепресиви по хемијској грађи имају три циклуса у молекулу. Представљају неселективне инхибиторе преузимања моноамина (појачавају норадренергичку и серотонергичку трансмисију). Ту спадају тер- цијерни амини (амитриптилин, имипрамин,

тримипрамин, доксепин) и се-кундарни амини(десипрамин,нортриптилин и протриптилин). Ови лекови се већ дуго користе у лечењу депресије(имипрамин,амитриптилин) и карактерише их нижа цена у односу на друге антидепресиве. Данас се мање користе због токсичног ефекта и постојања реалне шансе од предозирања. Поседују антимукаринско дејство (отежано мокрење, сува уста, опстипација, тахикардија, замућење вида). У кардиоваскуларном систему могу изазвати тахикардију и постуралну хипотензију због блокаде алфа1 рецептора. Такође, могу изазвати епилептички напад код предиспонираних особа.

Прекомерна седација, повећан апетит и телесна тежина, настају због блокаде хистаминских Х1 рецептора. Ако се предозирају, изазивају манију и аритмије. Никада их не треба користити заједно са хипотензивним лековима и инхибиторима МАО, зато што може довести до хипертензивне кризе, хиперпирексије и конвулзије, и са алкохолом, јер потенцирају његова депресивна дејства. Поред депресије, трициклични антидепресиви се користе за лечење неуралгија, ноћног мокрења код деце, опсесивно-компулзивног поремећаја, хроничног бола.(17,18).

Хетероциклични антидепресиви се могу користити као лекови прве линије код болесника код којих је депресија повезана са повећаним умором и болним синдромима. Користе се као лекови друге линије, када селективни блокатори преузимања серотонина нису дали резултат. Ту спадају (амоксапин, бупропион, мапротилин, миртазапин, тразодон, нефазодон, венлафаксин). Не препоручује се истовремена употреба са другим антидепресивима, (нпр. венлафаксин и миртазапин), јер постоји већи ризик од монотерапије.(19)

Имају сличне карактеристике као и ССРИ. Ретко се јавља повишење крвног притиска. Венлафаксин код хроничног депресивног поремећаја има клинички значајан ефекат у односу на селективне инхибиторе преузимања

серотонина и увек га треба увести као резервни лек код пацијената код којих лекови из претходне групе нису дали адекватне резултате.(22).

Атипични антидепресиви се ефикасно користе за лечење великог депр-есивног поремећаја, мада поседују више нежељених дејстава у односу на (ССРИ).Мапротилин има велику склоност да изазива конвулзије. Амоксапин блокира и рецепторе за допамин (делује као антипсихотици). Миртазапин и тразодон испољавају седативни ефекат, бупропион делује стимулативно на ЦНС. Упркос повећаном ризику од нежељених догађаја, ова група показује смањену могућност од предозирања и може имати предност над (ССРИ), ка- да је у питању сексуална дисфункција и гастроинтестиналне тегобе.(18).

Селективни инхибитори преузимања серотонина :флуоксетин, сертра- лин,пароксетин,циталопрам,есциталопрам,флувоксамин. Антидепресиви ове групе инхибирају преузимање ослобођеног серотонина из синаптичке пуко- тине у аксонални завршетак. Не показују значајно дејство на норадренерги- чки, допаминергички, холинергички и хистаминергички систем. Имају пре- дност у односу на друге антидепресиве, због ниске токсичности и смањене могућности предозирања и саме лакоће дозирања.Лекови првог избора су за лечење депресије код деце,адолесцената и старијих пацијената. Ова препор- ука је подржана од стране АРА,2011.год.(16).

Уобичајени нежељени ефекти су гастроинтестинални,изазивају сексуа- лну дисфункцију(аноргазмију,одложену ејакулацију,смањен либидо) и поре- мећај на енергетском нивоу (умор,немир). За ове лекове се сматра да нису штетни код пацијената са срчаном болешћу , да не изазивају било какав утицај на срчани притисак , рад и проводљивост срца, срчани ритам, дозно-зависно продужење QT интервала. QT продужетак је једино примећен код циталопрама ,

који је контраиндикуван код особа код којих је овај дефект урођен и доза не би требало да прелази 40мг/дан.(20,21).

Нагло прекидање лекова из ове групе манифестује се дисфоријом (не- лагодно осећање), агитацијом и симптомима сличним прехлади. Понекад се-

лективни инхибитори преузимања серотонина могу изазвати „серотонински синдром“услед претераног нагомилавања серотонина(посебно ако се дају заједно са инхибиторима МАО).

Карактеришу га нагли пораст телесне температуре , респираторно за- тајивање , ригидитет мишића , миоклонус и конфузије. Такође , често се јавља хипонатремија, која обично настаје услед неодговарајуће секреције “ADH“. Есциталопрам је показао бољу ефикасност од других антидепресива из ове групе у лечењу велике депресије.(18).

Инхибитори моноамино-оксидазе врло су ефикасни у лечењу ендogene депресије, код афективних и анксиозних поремећаја. Ређе се примењују од трицикличних антидепресива, због бројних нежељених ефеката, мањој тера- пијској ширини и интеракциј са састојцима неких врста хране. Нежељена де- јства лекова из ове групе су:пораст телесне тежине,грчеви,појачано знојење, антимукарински ефекти (отежано мокрење,сува уста), постурална хипоте- нзија,жутица. Постоји велики ризик од хемијског хепатитиса. Код предози- рања долази до делиријума, хипертермије, конвулзија и коме. Док користи инхибиторе МАО,пацијент не сме да једе храну богату тирамином (димљену рибу,квасац,сир), јер он утиче на ослобађање катехоламина из нервних завр- шетака, а пошто је МАО блокирана, тирамин може довести до наглог наку- пљања норадреналина у близини рецептора и хипертензивне кризе.Такође,са трицикличним антидепресивима могу довести до

хипертензивне кризе. Због изражених нежељених дејстава и интеракције са другим лековима, треба их користити код депресија резистентних на друге лекове.(18).

Кантарион (*hypericum perforatum*) се сматра антидепресивом првог избора у многим европским земљама. Користи се за лечење симптома код благе и умерене депресије. Истраживања показују да се понаша као селективни инхибитори преузимања серотонина, а не као инхибитори МАО, како се донедавно сматрало. Такође, студије су показале да му је ефекат сличан трицикличним антидепресивима код великог депресивног поремећаја. Доза је 300мг три пута дневно уз оброк, како би се избегле гастроинтестиналне сметње. Смернице АРА из 2011. год. напомињу да је његов ефекат у лечењу депресије скроман и да немамо довољно информација о његовој интеракцији са другим лековима.(16,18).

Психотерапија има за циљ да побољша ефикасност лечења, унапреди социјално функционисање и квалитет живота пацијента и да спречи појаву рецидива болести. АРА подржава овај приступ у лечењу депресије и напомиње да психотерапија у комбинацији са антидепресивима може да се користи у лечењу од благог до великог депресивног поремећаја. Психотерапија у комбинацији са фармакотерапијом постиже боље резултате у односу на монотерапију.(16,23).

Фактори који утичу на ефикасност у лечењу депресије психотерапијом су: старост пацијента, тежина депресије и присуство коморбидних психијатријских поремећаја (нпр. анксиозност, дистимија, злоупотреба супстанци), недостатак родитељске подршке, психопатологије, породични сукоби, изложеност честим стресним доживљајима у животу, социоекономски статус, квалитет самог лечења, стручност терапеута и мотивисаност, како терапеута тако и пацијента. Постоји мноштво ових терапија које се

примењују у лечењу мента- лних поремећаја.Најчешће примењиване технике су:когнитивна терапија,би- хејвјорална терапија, когнитивно-бихејвјорална терапија,дијалектички бихе- јвјорална терапија, психодинамска терапија, интерперсонална терапија итд. Постоје разни облици психотерапије који се користе у лечењу депресије. Индивидуална терапија подразумева разговор “један на један “између паци- јента и терапеута. Предност ове терапије је то што терапеут има пуну па- жњу над пацијентом,али је ограничена јер терапеут нема прилику да прати понашање пацијента у друштву или унутар породице.Породична терапија је најнеопходнија када пратимо односе у самој породици . Групна терапија је , како сам назив каже, је терапија која се спроводи над групом од 3-15 особа . Ова техника је корисна јер омогућава пацијенту да даје и прима подршку од стране групе , како би на најбољи начин дошли до решавања, разумевања проблема који утичу на психофизичко здравље. Такође ,кори- стан је вид терапије јер омогућава пацијенту да сагледа себе у виду комуни- кације, размишљања. Такође је јефтинији модел од индивидуалних терапија.

Пара терапија је усмерена на брачне парове, или код људи који желе да побољшају функционисање у вези.Когнитивно-бихејвјорална терапија (КБТ) је третман који представља прву линију у лечењу депресије. Усмерена је на одређено време и обично обухвата од 10-12 сеанси. КБТ је специјално дизајнирана за лечење депресије,а њена употерба у лечењу великог депреси- вног поремећаја се заснива на претпоставци да пацијенти који су у депреси- ји,имају искривљену слику о себи,околини и будућности.Лечење се састоји у идентификацији когнитивних поремећаја и деловању (КБТ). Ефикасна је код пацијената свих узраста, а нарочито код старијих, код којих постоји по- већан ризик од нежељеног дејства лека.(24,25).

Студије су показале да код деце и адолесцената над којом се спроводи КБТ , има смањење депресивних симптома и побољшање самопоштовања у односу на групу без терапије. Међутим,све студије

су показале висок степен рецидива,зато се препоручује наставак третмана 6-12 месеци.Психодинамска психотерапија се заснива на концепту да депресија настаје због нерешених конфликта,често несвесних,који обично потичу из детињства. Сврха ове терапије је да пацијенти боље разумеју сопствена осећања и да се боље носе са њима.Многи лекари сматрају да је психодинамичка психотерапија корисна у лечењу депресије код млађих пацијената, јер помаже око разумевања и иде- нтификацији осећања,повећању самопоштовања,доводи до промене лоших образаца понашања, побољшава комуникацију са другима и помаже да се особа лакше одупре како актуелним,тако и оним проблемима у прошлости. Поред тога што је овај вид терапије врло ефикасан у лечењу депресије код млађих пацијената, врло је скуп,и дизајн оваквих студија се тешко спроводи. Интерперсонална терапија је усмерена на прошле и садашње улоге у друштву и на међуљудске односе. Током третмана психотерапеут изабере једну или две проблематичне области из свакодневног живота пацијента на које се фокусира.Код депресивних пацијената фокусирана је на слојеве друштва ко- ји су из неког разлога погођени тешком тугом.Mufson и Fairbanks су открили да је интерперсонална терапија корисна у лечењу адолесцената са акутним великим депресивним поремећајем и да је стопа рецидива врло ниска.(26).

Електроконвулзивна терапија(ЕКТ) представља терапијску електростимулацију,која изазива конвулзије у мозгу.Састоји се од 6-12 терапија које се примењују три пута недељно током месец дана.Овај метод лечења први су примењивали Ugo Carletti и Lucio Biniwith још од 1938.год. Користи се када фармако терапија није дала одговарајуће резултате и код пацијената код ко- јих постоји потенцијална опасност од суицида. Контраиндикације за примену ЕКТ су постојање интракранијалних лезија, повећан интракранијални притисак,недавни инфаркт миокарда са декомпензацијом срца, тешка артеријска хипертензија. Стопа морталитета је од 2 до 4,5

смртних случајева на 100000 пацијената код којих је спроведена терапија, што је идентично смртности од анестезије приликом кратких хируршких интервенција. Приликом процене стопе морбидитета, компликације настају на сваких 1400 пацијената (АСА). Ту спадају ларингоспазам, продужена апнеја, аритмије итд.

Најзначајнија последица коришћења ЕКТ је ретроградна и/или антероградна амнезија, које обично трају 1-6 месеци, у ретким случајевима може бити окидач за извршење суицида. Са друге стране, бројна истраживања сугеришу да примена ЕКТ има мали ризик и да је веома ефикасна у периоду гестације. Такође, није контраиндикована и у трудноћи, само уколико се процени да је корист већа од штете. ЕКТ представља комплексан терапијски модел, који пре сваке примене захтева детаљна медицинска испитивања, нарочито код старијих пацијената код којих постоје кардиоваскуларна обољења. Транскранијална стимулација одобрена је од стране ФДА за лечење великог депресивног поремећаја код пацијената код којих комбинација два различита антидепресива није дала адекватне резултате.(27).

Такође стимулација (n.vagus-a) је одобрена од стране ФДА за лечење резистентне депресије код којих је коришћено четири и више различитих антидепресива.(28).

Терапија светлошћу код сезонског афективног поремећаја се користи у интензитету од 10.000 лукса, 30-90 мин. дневно. Фото терапија се примењује две недеље од почетка симптома и потребно је да се настави са третманом, нарочито у зимском периоду. Овај вид терапије код осетљивих особа може да изазове маничне епизоде. Други нежељени ефекти су иритација очију, узнемиреност, пролазна главобоља итд.(29).

Бројне студије су показале да вежбање има повољан ефекат код депресије, али само краткорочно, док дугорочно не утиче на клиничку слику.(30).

2. ЦИЉЕВИ РАДА :

А) Главни циљеви

Процена трошкова болничког лечења погоршања великог депресивног поремећаја, процена квалитета живота оболелих и поређење фармакотерапијских протокола у смислу коефицијента трошкови/корисност.

Б) Радна хипотеза испитивања

Неки од антидепресивних агенаса у монотерапији пружају повољнији однос трошкови/ефективност и трошкови/корисност од других алтернативних терапијских алгоритама те се стога могу препоручити као третман првог избора у посматраним индикацијама са фармакоекономског аспекта.

3. МАТЕРИЈАЛ

Током периода од маја 2010.год.до фебруара 2012. год. пратили смо групу од 109 пацијената. Критеријуми укључивања подразумевали су особе са потврђеном дијагнозом рекурентног депресивног поремећаја према DSM-IV, задовољавајућим разумевањем српског језика,одсуством менталне ретардације и сагласношћу за учешће у студији. Критеријуми искључивања су малолетност,труднице и дојилје,озбиљно удружено телесно обољење и сени- јум. Субпопулације нашег узорка смо посматрати као контрола једне други- ма,иако су све изложене различитом експерименталном фактору од интереса (антидепресивни агенси), због ограничења наметнутих етичком димензијом употребе плацеба у популацији са озбиљним душевним обољењима.(54).

Основни начин доласка до медицинских података о болеснику били су примена стандардизованих и валидних упитника у више пресека у времену, током периода праћења. Економски део података смо издвојити из рутински испостављених фактура потрошених добара и пружених услуга на отпусту из болничког лечења у Клиничком центру Крагујевац.

Директни и део индиректних медицинских трошкова амбулантно вођених болесника реконструисани су на основу њихове прописане терапије и процењене потребе за контролама на отпусту, а са претпоставком високе комплијансе.Анализа и процена трошкова условљених депресијом обављена је на основу важећих ценовника Клиничког центра Крагујевац Републичког завода за здравствено осигурање. Као основ за процену утицаја инфлације током сто осамдесет дана праћења јесте средњи курс Народне банке Србије на дан средином посматраног периода.(55).

Пацијенти су сврстани у групе према прописаном антидепресивном леку првог избора, укључујући есциталопрам, венлафаксин ,сертралин, ма- протилин и миртазапин.(56).

Прорачуната минимална величина узорка потребна да се оствари за- довољавајућа статистичка снага студије је 60 пацијената. Током периода праћења од годину дана обављена су тестирања пацијената психолошким мерним инструментима BDI,Hamilton, EQ-5D и QLESQ. (57).

Тачке пресека стања популације у времену биле су на укључењу у студију и након објављених интервјуа. Однос директних трошкова, стопе ремисије пацијената лечених антидепресивима, израчунати су у РСД по дану живота ослобођеном од депресивних симптома, а трошкови /корисност изр- ажен у РСД по QALY (година живота прилагођена за квалитет).

Поређењем алтернативних третмана добили смо средњу вредност тро- шкова лечења депресивних епизода и оптималан третман првог избора у тој индикацији према здравствено- економским мерилима.

Варијабле које се мере у студији:

Група према прописаном антидепресивном леку првог избора укључу- чујући есциталопрам, венлафаксин, сертралин, мапротилин и миртазапин. Жи- вотна доб, примарна дијагноза (МКБ 10), придружено душевно обољење, пр- идружено телесно обољење, број болничких лечења/погоршања, број амбула- нтних посета/контрола, помоћни лек у терапији, резултати тестирања нулте, треће, осме и четрнаесте недеље по HAMILTON, QLESQ, BDI и EQ-5D скали, израчунавање укупних трошкова лечења, упитник о квалитету уживања и за- довољства у животу који се односи на укупан ниво задовољства (физичким здрављем, расположењем, кућним активностима, друштвеним односима, по- родичним односима, активностима у слободно време, способношћу обавља- ња свакодневних

обавеза, сексуалним нагоном, жељом и/или упражњавањем сексуалних активности, финансијском ситуацијом, способност пацијента да се креће, а да не осећа вртоглавицу, несигурност или склоност паду, могућност пацијента да се бави послом или хобијима, укупним осећањем благостања, лековима, оцена укупног задовољства животом током протеклих седам дана).

Снага студије и величина узорка

Величину узорка студијске популације одређена је уз помоћ програма G-Power 3.1.2. Вероватноћа грешке типа 1 је 0,05; уз коришћење статистичког теста χ^2 . Снага студије је =0,8 тј. 80%=1-вероватноћа грешке типа 2.

Статистичка обрада података

Сви подаци су изражени у аритметичким срединама на скупу измерених вредности +/- стандардне девијације. Студентов Т-тест и χ^2

Статистички значајним смо сматрали налазе где је вероватноћа $-P \leq 0.05$. Анализа Корелације је обављена путем стандардне батерије тестова ANOVA користећи комерцијални софтвер "Microsoft Office Excell 2007".

4. МЕТОДОЛОГИЈА

4.1 Дизајн студије и статистичка анализа

Урађена је опсервациона студија пресека. Сви пацијенти су боловали од велике депресије и били су на терапији антидепресивним лековима. Праћени су у временском интервалу од 14 недеља. При томе су сва психометријска испитивања урађена у четири временска пресека, али због великог броја недостајућих података за четврти временски пресек, у разматрање су узети само прва три временска пресека. Први пресек је био на укључењу у студију (0. дан), други је био после три недеље, док је трећи пресек рађен у осмој недељи од укључења у студију. Укупно је праћено 109 пацијената, који су подељени према хемијској групи главног антидепресива у четири групе: ССРИ, СНРИ, атипични и трициклични антидепресиви. Међутим, када смо искључили пацијенте са великим бројем недостајућих података, онда је у групи трицикличних антидепресива остало свега 5 пацијената, па је због

велике разлике у величини ова група искључена из анализе. На крају је анализирано 60 пацијената са три временска пресека психометријских испитивања. Статистичка обрада података урађена је у рачунарском програму IBM SPSS Statistics 19. Непрекидне варијабле су представљене у облику средње вредности \pm стандардне девијације, а атрибутивне варијабле процентуалном учесталашћу појединих категорија. За категоријске променљиве статистичка значајност разлике испитивана је χ^2 тестом или Фишеровим тестом код мале учесталости појединих категорија. За разлике у непрекидним варијаблама коришћени су Студентов t тест за независне узорке и Ман-Витнијев U тест, у зависности да ли је расподела била нормална или не на основу Колмогоров-Смирновљевог теста.

За анализу пропорције случајева који спадају у различите категорије једне променљиве и пореде се са хипотетичким вредностима тих пропорција, коришћен је χ^2 тест за испитивање квалитета подударности. За испитивање статистичке значајности разлике непрекидне варијабле мерене у три временска пресека код исте групе испитаника коришћена је једнофакторска АНОВА поновљених мерења или Фридманов тест, зависно од тога да ли се радило о параметарским или непараметарским подацима. За непрекидне променљиве са више од три група за поређење је коришћена једнофакторска АНОВА различитих група с накнадним тестовима или Краскал-Волисов тест, у зависности да ли су подаци нормално распоређени или не. Све анализе су процењиване на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Након статистичке обраде података, резултати су приказани графички и табеларно. Урађена је проспективна кохортна студија 60 пацијената просечне старости 50,97 (СД=11,588) (опсег година старости је био од 23 до 76). Не постоји статистички значајна разлика у старости између ове три кохорте

($F=0,239$; $p=0,788$) (табела 2). Највише је било оних пацијената који су лечени ССРИ (селективни инхибитори преузимања серотонина) (56,67%), док је знатно мање пацијената лечено атипичним антидепресивима и СНРИ (инхибитори преузимања серотонина и норадреналина). Та разлика у учесталости болесника је статистички значајна ($\chi^2=15,342$; $p=0,000$) (табела 1, графикон 12).

Табела 1. Дистрибуција учесталости пацијената на основу примарног лека у лечењу депресије у све три студијске кохорте

Група лека	Врста лека	н	Укупно (%)	
ССРИ	Есциталопрам	7	34 (56,67)	$\chi^2=15,342$; $p=0,000^*$
	Сертралин	21		
	Флуоксетин	1		
	Пароксетин	5		
СНРИ	Венлафаксин	14	14 (23,33)	
Атипични	Бупропион	1	12 (20,00)	
	Миртазапин	4		
	Тразодон	7		

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични,

атипични антидепресиви; n, број пацијената; *, статистички значајна разлика- $p \leq 0,05$

Табела 2. Просечна старост пацијената

Године старости	$X \pm SD$	опсег	
ССРИ	55,15 \pm 11,686	23-76	F=0,239; p=0,788
СНРИ	49,29 \pm 13,697	28-71	
Атипични	52,42 \pm 9,110	37-72	
Укупно	50,97 \pm 11,588	23-76	

X, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви

Графикон 12. Расподела пацијената лечених антидепресивима према хемијској групи лекова

4.2 Психометрија као методолошки приступ

Психометрија је психолошка дисциплина која се бави проучавањем проблема мерења психичких процеса, особина и стања. У најширем смислу мерење се може дефинисати као придруживање бројева објектима или догађајима уз поштовање одређених правила (S.S Hevens "Handbook of Experimental Psychology"). Потиче од грчких речи психо-душа и метрон-наука. Подразумева мерење знања, способности и личности.

У психометријском испитивању се користе стандардизовани упитници и скале које пацијенти попуњавају уз претходну едукацију и упућивање од стране медицинског особља, али у потпуности самостално. Добијени резултати се процењују и, на основу стандардизованог скорa, тумаче се резултати и доноси се правилна клиничка одлука. Праве се на основу прихваћених дефинисаних стандарда и захтевима квалитета живота. Морају да испуне одређене захтеве. Неопходно је јасно дефинисати концепт квалитета живота који се примењује у датом случају, процена индивидуалних карактеристика пацијента који попуњавају упитник, то су пол, узраст, раса, етичка припадност, ниво образовања, и под профилем испитаника подразумевамо конкретну болест, опште здравствено стање, степен онеспособљености, ниво сарадње са медицинским особљем и сам однос према процесу лечења. (42)

Психометријске карактеристике су најбитније приликом избора инструмента и морају бити у корелацији са карактеристикама особе која се испитује, временом које је потрбно за испитивање, временом које је потребно да се израчуна скор, једноставности коришћења и ценом самих тестова. (40).

Скрининг мере (тестови) не садрже важне дијагностичке карактеристике, као што су време трајања симптома, степен оштећења, као и коморбидност других психијатријских поремећаја, тј. не дају дијагнозу болести, већ дају индикације о тежини

симптома и процењују њихову озбиљност у датом временском периоду (нпр.у протеклој недељи или две).

Иако свака скала има јединствен систем бодовања, виши скорови одражавају озбиљност симптома. Сва лица изнад cut-off скорa треба да буду интервјуисана и да се установи тачна дијагноза депресије према МКБ-10 или „DSM-IV R“ критеријумима. Постоје одређене препреке при мерењу психометријским тестовима. Једна од њих је прихватљивост пацијента, јер уколико је мерење превише оптерећујуће за пацијенте, они могу да изражавају незадовољство самим третманом приликом лечења. Друго, прихватљивост лекара (клиничара), јер је мања вероватноћа да ће мерење бити прихваћено ако омета уобичајене радне активности. Цена самих скала игра значајну улогу, јер мале су шансе да се користе у свакодневной пракси инструменти који су скупи. Клиничка корист, тестови који доприносе побољшању ефикасности клиничких оцена, ће бити прихваћени у односу на оне друге. Под дијагностичком хетерогеношћу подразумевамо да постоје велики број различитих инструмената за различите болести, које лекари (клиничари) користе приликом дијагностиковања, те стога специфична дијагностичка мерења ће бити прикладна само за ограничен број пацијената. Затим, нагомилавање података, јер примарни циљ је да на основу информација добијених од пацијената меримо исход лечења како би побољшали квалитет, па сам превелики број података може представљати препреку.(39).

Разликујемо генеричке и специфичне упитнике. Генерички су прилагођени припадницима већих демографских група. Не карактерише их специфичност и сензитивност, не дају конкретне податке за одређену болест, али су зато јако корисни при процени здравственог стања уопште, нпр. систематски прегледи. Специфични упитници су специјализовани за тачно одређена стања

пацијената, тока болести, ефекта терапије, потребу да се промени терапија и дијагностиком, што нам све олакшава да доносимо правилну клиничку одлуку. Сви упитници поседују одређене карактеристике на основу којих пр- оцењујемо њихову вредност, квалитет и применљивост у одређеним ситуаци- јама.

Основне карактеристике сваког упитника су: поузданост, валидност и интерпретабилност. Под поузданошћу подразумевамо да се не очекују значајне грешке у мерењу и неопходно је да се задовоље три услова: конзистентност (прецизност мерења), користи се да процени до ког степена исти или различити оцењивачи прецизно оцењују исти феномен (унутарпосматрачка поузданост). Значај поузданости поновљеног мерења је да тест-ретест варијације буду мерљиве (да при прављењу тестова очекујемо исте резултате), тј. да исти мерни инструмент примењен на иста лица или предмете, на исти начин у различитим периодима мерења даје исте резултате, под условом да се објекти мерења не мењају кроз време. Интерна конзистентност представља доследност при мерењу јединствене карактеристике. За процену интерне конзистентности користи се Кронбах алфа, добија се корелацијом једне половине одговора са другом. Вредности се крећу између 0 и 1, што су вредности ближи јединици, тестови су поузданији. Постоје различита гледишта о томе која је минимална прихватљива вредност за коефицијент алфа. Поједини аутори сматрају да је 0.7 минимални прихватљиви ниво, док други да је Валидност (ваљаност) подразумева погодност за одређену димензију и испитује се на више начина: одређивањем коефицијента корелације, представља степен повезаности података добијених упитником са другим мерама које су теоретски у корелацији (конвергентна валидност) и приликом поређења дихотомних обележја са златним стандардом, одређује се на основу сензитивности (специфичност) упитника, тј. упитник

има способност да издвоји све случајеве који имају специфично стање у односу на друге (дискриминативна валидност).(59).

Према намени, упитници се деле на предиктивне, дискриминативне и евалуационе. На основу предиктивних упитника пацијенте сврставамо у одређене категорије, при томе долазимо до специфичних и конкретних смерница које су значајне приликом праћења конкретног болесника и доношењу клиничке одлуке.

Дискриминативни упитници су конципирани да дефинишу разлике између појединца и група за одређену димензију која се прати на основу конкретног циљаног упитника. Основа је дефинисање оболелог од одређене болести и разлике између појединаца оболелих од исте болести. Еволуациони упитници процењују промене код пацијената, што је битно за ток болести и клиничку одлуку. Поред ових врста упитника, постоје и скрининг упитници, који представљају комбинацију више врста упитника. Њихова основна намена је ефикасно, брзо и једноставно добијање тражених информација и процењивање резултата код свих врста скрининг анализа. Процена исхода лечења се врши на основу дискриминативне валидности психотестова. Једна од најкоришћенијих скала за процену депресије је Хамилтонова скала (HAM-D). Постоји 21-ајтемска верзија. Способност дискриминације скала се дефинише преко одређивања њихове специфичности и сензитивности. На основу ових параметара можемо установити степен поверења, који можемо имати како би тачно установили граничне вредности (cut-off) скова. Сензитивност дефинише способност инструмента да прикаже позитиван резултат (особе поседују мерени квалитет). Представља однос тачно позитивних резултата у односу на позитивне резултате који се добијају мерењем инструментом, тј. однос особа са датим квалитетом које су на

инструменту постигле резултат изнад „cut-off“скора. Специфичност дефинише способност инструмента да прикаже не-гативан резултат (особе не поседују мерени квалитет). Представља однос тачних негативних резултата у односу на негативне резултате који се добијају мерењем инструментом, тј. однос особа са датим квалитетом које су на инструменту постигле резултат испод „cut-off“скора. Поред ових карактеристика разликујемо и анализу „ROC“ (Receiver Operating Characteristic Curve), који представља графичку методу за процену ефикасности тестова. На основу (ROC) криве можемо тачно да дискриминишемо оболеле (позитивне) од здравих (негативних) случајева.

Приликом испитивања дијагностичког резултата на основу тестова, резултате које добијемо ретко су јасно детерминисани, тј. приликом одређивања „cut-off“скора, неопходно је да се смањи број лажно негативних и лажно позитивних дијагноза. Разликујемо многе скале за процену депресивности. Једна од најчешће примењиваних је „Bekova skala depresivnosti“ (BDI-II). Намењена је за процену интензитета депресивности код психијатријских пацијената, прати могућност појаве депресивности у „здрвој“ популацији, служи да се на основу скале процени ефикасност психотерапијског третмана и третмана антидепресивима, користи се у истраживачке сврхе. Структурално је подељена на Соматско-афективну димензију и когнитивну димензију. Може да се примењује у узрасту од 13-80 год. групно или индивидуално. Време које је потребно да се попуни упитник је десетак минута, а време да се скорује резултат два мин. Одговори су градирано на четворостепеној скали Ликертовог типа од 0 до 3, осим ајтема који се односе на промене ритма спавања и промене апетита (седмостепена скала). Степен депресивности се изражава :

0-13 (минимална депресивност), 14-19 (блага депресивност), 20-28 (умерена депресивност) и 29-63(тешка депресивност).Постоје разне предности и недостаци.Предности су да добро дискриминише благу, умерену и тешку депресивност,може да мери промене више недеља заредом,изражава поузданост,валидност и високу сензитивност.Недостаци су да симптоми нису карактеристични само за депресију, испитаници са психосоматским болестима могу постизати више скорове код симптома као што су замор и исцрпљеност итд. Следећа скала, Хамилтонова скала депресивности (ХАМД), представља „златни стандард“ клиничке процене синдромске депресивности,за утврђивање интензитета депресивности,праћења квалитета терапије, потврђивање валидности нових скала депресивности итд.Битна карактеристика је да се на основу скале не дијагностикује депресија, већ се само одвајају пацијенти са депресивним симптомима од оних са анксиозним, код којих је већ дијагноза установљена другим методама.

Оригинална скала садржи 17 ајтема, верзија скале од 21 ајтема, јер је извршена реконструкција, како би се повећала њена дескриптивна валидност, тј. смањило преплитање са анксиозним симптомима. Питања се односе на депресивно расположење, осећање кривице, суицид, инсомнију (рана, средња и касна), рад и активност, ретардираност (успореност мишљења и говора, поремећај концентрације, снижена моторна активност), узнемиреност, психичку и телесну анксиозност, на опште телесне, гастроинтестиналне и гениталне симптоме, хипохондрију, губитак телесне тежине и саму увид у болест. Степен депресивности се изражава 0-7 нормално стање, 8-13 (блага депресивност), 14-18 (умерена депресивност), 19-22 (тешка депресивност) и ≥ 23 (врло тешка депресивност). “Zung-self Rating Depression Scale” (Zung-SDS), скала самопроцене

депресивности, представља 20 ајтемску скалу која испитује афективне, психолошке и соматске симптоме повезане са депресијом. Лике-ртовог је типа, бодовање је од 1-4 и у корелацији је са одговорима пацијента за сваку изјаву. Иако је покривено већина симптома по DSM-IV критеријумима, нема питања која се односе на психомоторну ретардацију, или симптоме који су чешћи код атипичних депресија, као што су повећање апетита, повећање тежине или хиперсомнија. Испитивање траје пет мин., док код тежих патологија може трајати и пола сата. Сабирањем оцена појединачних ставки добија се укупан скор који се креће од 20-80. Код пацијената са депресијом скор се креће од 50-69. Степен депресивности се изражава ≤ 50 (нормално), 50-59 (блага депресивност), 60-69 (умерена депресивност) и ≥ 70 (тешка депресивност). Психометријски подаци који указују поузданост скале су ретки, али постоје они који показују добру унутрашњу конзистентност. Скала је високо сензитивна за процену разлика у тежини симптома, нарочито код пацијената са униполарном депресијом. Мања је осетљивост при већим скоровима, док је боља код благе и умерене депресивности. (32).

Њена примена у односу на године креће се од деце средњошколског узраста па све до старих људи. (31).

Монтгомери-Асберг скала за процену депресивности (Montgomery-Asberg Depression Rating scale), састоји се од десет ставки које се бодују од 1-6, (0, 2, 4, 6) и три средња нивоа (1, 3, 5). Оцена се заснива на клиничком интервјуу, који се састоји од широко формулисаних па до детаљних питања о симптомима која омогућавају процену депресивности. Ставке се односе на расположење пацијента-туга (када испитивач врши процену пацијента на основу изгледа, говора), унутрашњу напетост, несаницу, апетит, смањену концентрацију, губитак интересовања (за околину, друге људе), песимистичне мисли (мисли

кривице, инфериорности, гршности, кајање) и суицидне мисли. Скала је конципирана да оцени соматске симптоме и функционално оштећење. Скор се креће у интервалу од 0-50 и израчунава се сабирањем одговора појединачних ставки. Степен депресивности се изражава 0-6 (нормално расположење), 7-19 (блага депресивност), 20-34 (умерена депресивност) и ≥ 34 (тешка депресивност). (33).

Разликујемо и 9-ајтемску верзију (Montgomery-Asberg Depression Rating scale) за процену расположења пацијента, која се односи на осећање нелагодности, сан, апетит, способност концентрације, иницијативу, емоционално осећање и песимизам везани за живот пацијента. Свака ставка се бодује од 0-3, садржи три средња нивоа (0.5, 1.5, 2.5). Укупан скор се, такође, израчунава сабирањем одговора појединачних ставки. Скор се креће од 0-27 (виши скор указује на повећано оштећење). Скала се показала као јако поуздана за процену депресивности, нарочито при процени ефикасности антидепресива. (34).

Постоје скрининг тестови за децу и омладину. Да би применили ове тестове код деце, неопходни услови су узраст детета и способност читања. Постоје Рејнолдс дечја скала депресивности (Reynolds Child Depression Scale) и Дечји инвентар за депресију (The Children's Depression Inventory), код деце која лошије читају и пишу.

Разликујемо још Центар за епидемиолошке студије скала депресивности за децу (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale for Children) и Беков инвентар депресивности (The Beck Depression Inventory). Предност ових скала је лако израчунавање укупног скорa, ниже цене и лака упоредивост психометријских карактеристика. Поред ових скала, разликујемо и

инвентар за процену велике депресије (Major Depression inventory), Герија- тријска скала депресивности (Geriatric Depression Scale), користи се код стар- ијих особа од 60 год. Приликом употребе овог инструмената морамо узети у обзир ниво когнитивних оштећења пацијената и визуелног дефицита. Садр- жи мање соматских карактеристика, питања се односе за период од недељу дана, лако се одговара са да и не, што олакшава примену. Постоји и Бекова скала безнађа (Beck Hopelessness Scale), Болничка скала анксиозности и депр- есивности (Hospital Anxiety and Depression Scale), Единбуршка постнатална скала депресивности (Edinburgh Postnatal Depression Scale). (40).

Неке од најпримењиванијих скала, које се односе на анксиозност, су: “Zung“ скала за самопроцену анксиозности (Zung Self-Rating Anxiety Scale), Беков инвентар анксиозности (Beck Anxiety Inventory), “Yale-Brown“ опсеси- вно компулзивна скала (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale), Хамилтонова скала анксиозности (Hamilton Anxiety Scale), инвентар социјалне фобије (Social Phobia Inventory), скрининг траума упитник (Trauma Screening Questionnaire). Скале за процену психотичног стања су: кратка психијатријска скала процене (Brief Psychiatric Rating Scale), скала позитивних и негативних синдрома (Positive and Negative Syndrome Scale), скале за процену маније су: млада скала за процену маније (Young Mania Rating Scale), “Altman“ скала за само- процену маније (Altman Self-Rating Mania Scale) и често коришћена скала код шизофрених болесника је скала субјективног благостања (Subjective Well-being Scale). (41).

4.3 Квалитет живота са депресијом

Светска здравствена организација 1948. год. дефинише здравље као стање потпуног физичког, менталног и социјалног благостања, а не само као одсуство болести. Већина дефиниција експлицитно објашњавају да процена квалитета живота зависи од субјективних ставова људи у односу на сопствене - не прилике живота. То подразумева перцепције друштвених односа, физичког здравља, функционисања у свакодневним активностима и раду, економски статус и општи осећај благостања. Квалитет живота се мери на основу општег животног задовољства и уживања, који се односе на разне активно-статистичке. Пацијенти са великим депресивним поремећајем, опсесивно-компулзивним поремећајем, паничним поремећајем и социјално анксиозним поремећајем имају знатно лошији квалитет живота у односу на здраве људе, идеалнији код хроничних болесника, чак и лошији. (37).

Термин се као научна дисциплина појавио 1970. год., а потврђен је 1974. год. од стране научног журнала "Social indicators Research", а касније у "Journal of Happiness Studies" у коме се расправљало о полазним основама у истраживању среће: 1) теоријски огледи доброг живота и 2) емпиријска истраживања субјективног благостања. У протеклих тридесет година концепт датог термина је прихваћен широм света да измери и упореди промене квалитета живота између и унутар самих држава. СЗО дефинише квалитет живота као личну перцепцију сопственог начина живота у контексту културе, система вредности, тежњи, изгледа за будућност, стандарда и интереса. (Testa 1996.) дефинише: "Квалитет живота обухвата физичке, психолошке и социјалне димензије здравља, које су под утицајем искуства, веровања, очекивања и сагледавања појединца. Могу се мерити у две димензије: објективна процена

функционисања (здравственог стања) и субјективна процена (сагледавање здравља)“.

Према (Hass 1999.) ,“Квалитет живота је вишедимензионална процена тре- нутних околности живота појединаца у контексту културе у којој живе и вредности које имају.Представља субјективни осећај благостања који обухвата физичке, духовне, друштвене и психолошке димензије“. (Scheloch 2000.).

“Квалитет живота је повезан са осам главних димензија живота које одражавају жељене животне услове појединца , а то су : међуљудски односи, материјално благостање , физичким благостање , лични развој , емоционално благостање, место у друштву, правима, самоостварењем “. Према (Hagerty i sar.2001.), квалитет живота не можемо мерити на основу животног квалитета појединих димензија,већ га морамо посматрати као целину.(57).

Квалитет живота је данас опште прихваћен како од психијатара,тако и код пацијената, чак у политици фармацеутске индустрије служи као критеријум процене лечења медикаментним средствима. Неоспорна је чињеница да анксиозни поремећаји улазе у склоп депресивних поремећаја и зато често не можемо говорити о раздвојеним симптомима,који знатно смањују квалитет живота,(Olfson i sar.).

Симптоми код анксиозних и депресивних пацијената значајно угрожавају функционисање у уобичајеним радним активностима, социјалном животу и здрављу људи,што доводи до смањене продуктивности рада, породичних проблема,трајног инвалидитета и смрти.Што се тиче депресивних симптома, они су израженији у домену физичких и емотивних проблема, општег здравља и виталности, менталног и социјалног функционисања, у односу на анксиозне симптоме који су израженији код процене телесног бола. У поређењу са другим хроничним болестима (нпр. НОВР, Diabetes Mellitus, НТА), квалитет живота је нижи код пацијената са великим

депресивним поремећа-јем. Велики депресивни поремећај удружен са паничним поремећајем зна-тно доводи до погоршања у радном, породичном и социјалном функциони-сању. Анализе су показале да демографски фактор значајно утиче на квали-тет живота.

Пол, старост имају пресудан значај на квалитет живота (старије особе имају зрелије ментално расуђивање, али ограничено физичко функциони-сање),раса и брачни статус. Тежина депресивног поремећаја је у директној корелацији са лошијим квалитетом живота.Приликом поређења акутних и хроничних болесника, дужина трајања и степен оштећења болешћу (нпр. *insuff.cordis,infarctus myocardii acutus*), код депресивних пацијената показује смањену могућност функционисања, а тиме и лошији квалитет живота, у односу на пацијенте без депресивних симптома и код којих је болест неда-вно дијагностикована.(35).

Постоје разни упитници за мерење квалитета живота. Приликом кори-шћења,превођења и адаптације упитника морамо водити рачуна о две важне одлике : прва, концепт квалитета живота садржи домен који је групно и културолошки тачно одгеђен за дату популацију (Etic), и друга, да концепт садржи универзални домен,релевантан за сваку популацију у којој се приме-њује (Etic). На основу ових концепата створена су два приступа проучавања квалитета живота,а то су апсолутни и универзални.Апсолутни приступ подр-азумева да приликом превођења културолошка адаптација није неопходна, док универзални приступ подразумева јасно дефинисање концептуалних ра-злика како би се открили они упитници који су универзално једнаки. Јако је битно,приликом употребе изведених верзија оригиналних упитника, да буду психометријски проверени и верификовани, како би на правилан и валидан начин мерили оно за шта су намењени.Упитник о квалитету уживања и задо-вољства у животу је јако осетљив да мери степен

уживања и задовољства субјеката у различитим областима свакодневног функционисања. Резултати показују да је поуздана и валидна мера ових димензија код депресивних болесника, али се не односи на укупну процену тежине болести или саме озбиљности депресивног поремећаја.(36).

Састоји се од 16 питања која се оцењују на петостепеној ликертовој скали, која показује степен доживљених уживања и задовољства у протеклих седам дана. Четрнаест питања оцењују задовољство пацијента његовим физичким здрављем, друштвеним односима, способношћу да функционише у свакодневном животу, физичком способношћу, расположењем, породичним односима, сексуалним нагоном и жељом, способношћу да се баве хобијима, послом, активностима у слободно време, економским статусом, кућним пословима, начином живота, стамбеном ситуацијом и општим осећајем задовољства. Петнаесто и шеснаесто питање се односе на задовољство терапијом и укупним задовољством протеклих недељу дана.(37).

“Грубо“, резултати су рангирани од 14-70, при чему је 14 минимални скор, а 70 максимални могући груби скор. Грубо тотални скор је претворен у процентуални максимални могући скор, употребом следеће формуле:

Ова формула за процентуални максимум, може, такође, бити написана као $(\text{груби скор} - 14) / 56$. За израчунавање вредности постоји табела која садржи претворене тоталне грубе скорове у максималне скорове изражене у процентима (од 0% до 100%).(36).

ЕК-5D-TM је стандардизован инструмент који се употребљава за мерење здравственог исхода. Пацијенти могу сами да попуњавају питања, једноставан је за употребу и неопходно је само пар минута да се заврши. Има два дела. Први или описни део конципиран је од пет димензија: покретљивост, брига о себи, уобичајене активности (нпр. посао, учење, кућни послови, породичне или слободне активности), бол / нелагодност, брига / потиштеност (анксиозност/депресија). Свака димензија има три могућа нивоа: без проблема, умерени проблеми и екстремни проблеми.

Други део се састоји од 20 цм визуелне аналогне скале (ЕК-VAS), у интервалу од 0-100. На скали испитаник изражава тренутно здравствено стање цртајући линију од поља на коме је исписано "Ваше здравствено стање данас" па до места на скали које процењују у датом тренутку. На основу ЕК-5D-TM добијамо три врсте података за сваког испитаника: први, профил указује на размере проблема на свакој од пет димензија, описно представљено са пет цифара (нпр. 11121, 22131); други, преференце испитаника здравствено мереног индекса скор на основу дескриптивних система; и трећи, самооцена о здравственом стању на основу (ЕК-VAS). Да би се израчунао индекс скор, постоје операционализовани програми, као што су SPSS, SAS, STATA, EXELL и свака димензија мора да садржи именоване променљиве димензије (МО-покретљивост, СБ-брига о себи, УА-уобичајене активности, ПД-бол/нелагодност, АД-брига/поттиштеност (анксиозност/депресија). Могући интервал за сваку од променљивих димензија је од 1-3, где је 1-нема проблема, 2-умерени проблеми и 3-екстремни проблеми. Да би се валидно израчунао скор, треба да постоје подаци о свакој димензији. Уколико се користи EXELL програм за генерисање ЕК-5D-TM индекса резултата, подаци за пет димензија (МО, ЦБ, УА, ПД, АД) сврстани су у првих пет колона у табели, а резултат индекса у последњој колони.

Резултати се скорују од $-0.11(tj.33333)=0$ и означава смрт, па до $1.0(tj.11111)=1$ и означава пуно здравље. Постоје 243 комбинације на основу којих се добијају резултати. Поред ових упитника разликујемо и: Coop Charts for Care Practice, Health Utilities index, Nottingham Health Profile, Quality of life index, Quality of Well-Being Scale, Reintegration to Normal Living Index, SF-36, SF-20, SF-12, SF-6D, Sickness impact profile, WHOQOL-100, WHOQOL-BREF.

4.4 Безбедност и подношљивост антидепресивних лекова

Приликом примене антидепресивних лекова морамо водити рачуна о њиховој безбедности и подношљивости. Друго, морамо водити рачуна о при-роди депресивног поремећаја, могућности погоршања депресије, појави суи-цидалних мисли, могућим нежељеним ефектима и саме корисности њихове примене, трајању терапије, као и о нежељеним ефектима приликом наглог престанка узимања лека. У студији су испитивана нежељена дејства према прописаном антидепресивном леку првог избора, укључујући есциталопрам, венлафаксин, сертралин, мапротилин и миртазапин. Сваки антидепресивни лек, сходно групи којој припада, испољава одређена нежељена дејства. Најчешћа нежељена дејства селективних инхибитора преузимања серотонина су сексуална дисфункција, повећање телесне тежине, поремећај сна. Сексуална дисфункција настаје вероватно због азот оксида. Постоји сумња да ефекат настаје вероватно због стимулације постсинаптичких 5-хт₂ рецептора у кичменој мождини. Клиничка слика се може

манифестовати у виду смањеног либида, импотенције код мушкараца, одложене ејакулације или аноргазма. Могу се безбедно користити код деце и код одраслих пацијената, чак са израженим коморбидитетом. Антидепресиви из ове групе изазивају чешће главобољу код пацијената лечених од опсесивно-компулзивних поремећаја, него код депресије. Међутим, ово тумачење се мора узети са резервом, јер је иначе код опсесивно-компулзивних пацијената чешћа главобоља. Поред ових симптома, врло чести су и диареја и мучнина. Већа подношљивост антидепресива из ове групе, у односу на остале, може се приписати њиховој селективности и смањеној интеракцији са другим рецепторима (нпр. хистамински, холинергички, допаминергички, норадренергички). Већина нежељених ефеката су дозно зависни и могу се приписати серотонергичком ефекту (стимулација 5-хт рецептора).

Инхибитори поновног преузимања серотонина и норадреналина, на исти начин делују као трициклични антидепресиви, при чему при мањим дозама делују као селективни инхибитори поновног преузимања серотонина, а при већим дозама долази и до блокаде допамина (венлафаксин при дозама већим од 150 мг). При већим дозама могу довести до повећаног крвног притиска. Наузеја је најчешћи нежељени ефекат лекова из ове групе због кога се често обуставља терапија. Други нежељени ефекти лекова из ове групе су мучнина, сува уста, опстипација, смањење апетита, малаксалост, поспаност, појачано знојење, повећање серумских трансаминаза (Дулоксетин). (58).

Приликом утврђивања одговора на терапију, комплијансе, присуства нежељених ефеката и суицидалног ризика користили смо стандардизоване скале BDI, HAMILTON, QLESQ, EQ-5D. Пресек стања популације и нежељена дејства антидепресивних лекова у

времену, испитивани су приликом укључења у студију (нулта недеља) и након објављених интервјуа (четрнаеста недеља). Најчешћа нежељена дејства лекова, односно њихових група које смо испитивали су: сува уста, затвор, отежано мокрење, убрзан рад срца, замућење вида, заносење и губитак равнотеже приликом нагло устајања из лежећег у стојећи положај, пораст крвног притиска, пораст телесне температуре, појава грчева мишића или целог тела, поспаност, пораст телесне тежине (гојење), мучнина, појава дуготрајне и болне ерекције (мушкарци), тешкоће са доживљавањем оргазма, одложена ејакулација, ослабљена полна жеља, пораст агресивности, размишљање о томе како да наудите себи, појачано знојење, појава жутице, умор-осећај малаксалости, дрхтање руку, слабљење апетита, појава копривњаче на кожи, пролив, главобоља, нагло побољшање расположења, погоршање функције јетре и последње питање се односило на остале неуобичајене промене или осећаји који временски коинцидирају са употребом лека.

4.5 Економски аналитички оквир примењен на здравствени проблем

Депресија мајор или хронични рекурентни велики депресивни поремећај, зависно од владјуће терминологије, тешко је, озбиљно и, нажалост, неретко хронично душевно обољење. Тражња са медицинским услугама и подршком социјалних служби као и негом члана породице/старатеља, код ових пацијената је тако велика

да је ова болест рано препозната као водећи социо-економски, а не само медицински проблем у саврменим друштвима.

Аналитички приступ примењене микроеконометрије у нашој студији примењен је у сврху откривања и препознавања кључних чинилаца потрошње условљене болешћу. Метод примењен за идентификацију директних медицинских и немедицинских трошкова пружених услуга заснован је на ретроспективној екстракцији потрошње. То је обављено путем стварања обимне базе података настале екстракцијом електронски унетих фактура о лечењу хоспитализованих пацијената. Поменути документи се рутински обезбеђују пацијентима на отпусту са болничког лечења. Поред поменутог, путем вођеног интервјуа и попуњавања унапред припремљеног „дневника потрошње“ створен је увид у ванболничку – кућну потрошњу лекова. Дакле евиденција трошкова је обухватила потпун и исцрпан увид у следеће трошкове лечења сваког индивидуалног болесника : директни трошкови (амбулантно лечење, болничко лечење, дневну болницу) и индиректни трошкови (апсентизам-изгубљена продуктивност) и укупна тржишна вредност потрошње лекова. Процена вредности изгубљене радне продуктивности је обављена путем Гросмановог приступа „људског капитала“. Најпре је евидентирано укупно трајање хоспитализација током читавог периода клиничког праћења у данима. Потом је процењена бруто и нето средња вредност рада у Републици Србији на основу званичних извештаја Министарства за рад и социјална питања по годинама извођења студије понаособ.

Уколико болесник није био у радном односу у тренутку оболевања или наступања погоршања, процењена је изгубљена продуктивност запосленог

укућанина – члана породице који је узео боловање/годишњи одмор у сврху неге или помоћи оболелом. Сви разматрани трошкови су посматрани и потом статистички анализирани накнадним груписањем болесника према домина- нтном терапијском протоколу (ССРИ, СНРИ, атипични антидепресивни лекови). У поглављу резултати биће исцрпно разматрани исходи анализе.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1 Демографска и медицинска структура узорка.

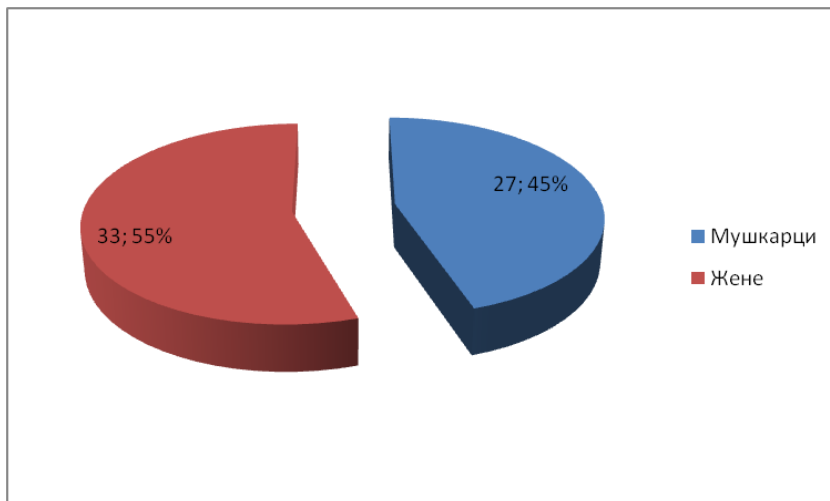
Већи је број пацијената женског пола (33 или 55%) у целом узорку, али та разлика није статистички значајна ($\chi^2=0,600$; $p=0,439$) (графикон 1, табела 3). Између студијских кохорти такође није нађена статистички значајна разлика у полу ($\chi^2=1,505$; $p=0,471$) (табела 3, графикон 2).

Табела 3. Дистрибуција пацијената према полу

Пол	ССРИ (%)	СНРИ (%)	Атипични (%)	Укупно (%)	
Мушкарц и	15 (44,12)	8 (57,14)	4 (33,33)	27 (45,00)	$\chi^2=0,600$; $p=0,439$
Жене	19 (55,88)	6 (42,86)	8 (66,67)	33 (55,00)	
Укупно	34 (100)	14 (100)	12 (100)	60 (100)	

$\chi^2=1,505$; $p=0,471$

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви



Графикон 2. Полна дистрибуција пацијената у све три студијске кохорте

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви

Табела 4. Просечне вредности старости пацијената према полу у све три кохорте

Пол	ССРИ	СНРИ	Атипични	Укупно	
	$X \pm SD$	$X \pm SD$	$X \pm SD$	$X \pm SD$	
Мушкарци	53,33±11,450	47,63±17,386	46,50±7,326	50,63±12,953	$t=0,203$

Докторска
дисертација

Жене	49,33±11,892	51,50±7,369	55,38±8,798	51,25±10,503	;
					p=0,840
Укупно	51,15±11,686	49,29±13,697	52,42±9,110	50,97±11,588	
	U=110,5; p=0,375	U=18,5; p=0,475	U=7,0; p=0,126		

X, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви

Не постоји статистички значајна разлика у старости пацијената у целом узорку између полова ($t=0,203$; $p=0,840$) (мушкарци $50,63\pm 12,953$; жене $51,25\pm 10,503$). Такође, не постоји разлика у просечној старости мушкараца и жена ни у једној од три студијске кохорте (табела 4).

Највећи број пацијената на нивоу целог узорка је у шестој деценији живота (24 или 40,00%), што је статистички значајно чешће него у другим добним групама ($\chi^2=30,878$; $p=0,000$) (графикон 3). Не постоји статистички значајна разлика у броју пацијената у старосним групама између кохорти ($\chi^2=8,555$; $p=0,575$) (графикон 4), иако је у све три кохорте највише пацијената старости 51 до 60 година.

Графикон 3. Дистрибуција пацијената на нивоу целог узорка према старосним групама

Графикон 4. Дистрибуција пацијената према старосним групама у све три кохорте

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви

5.2 Процена успеха клиничког одговора

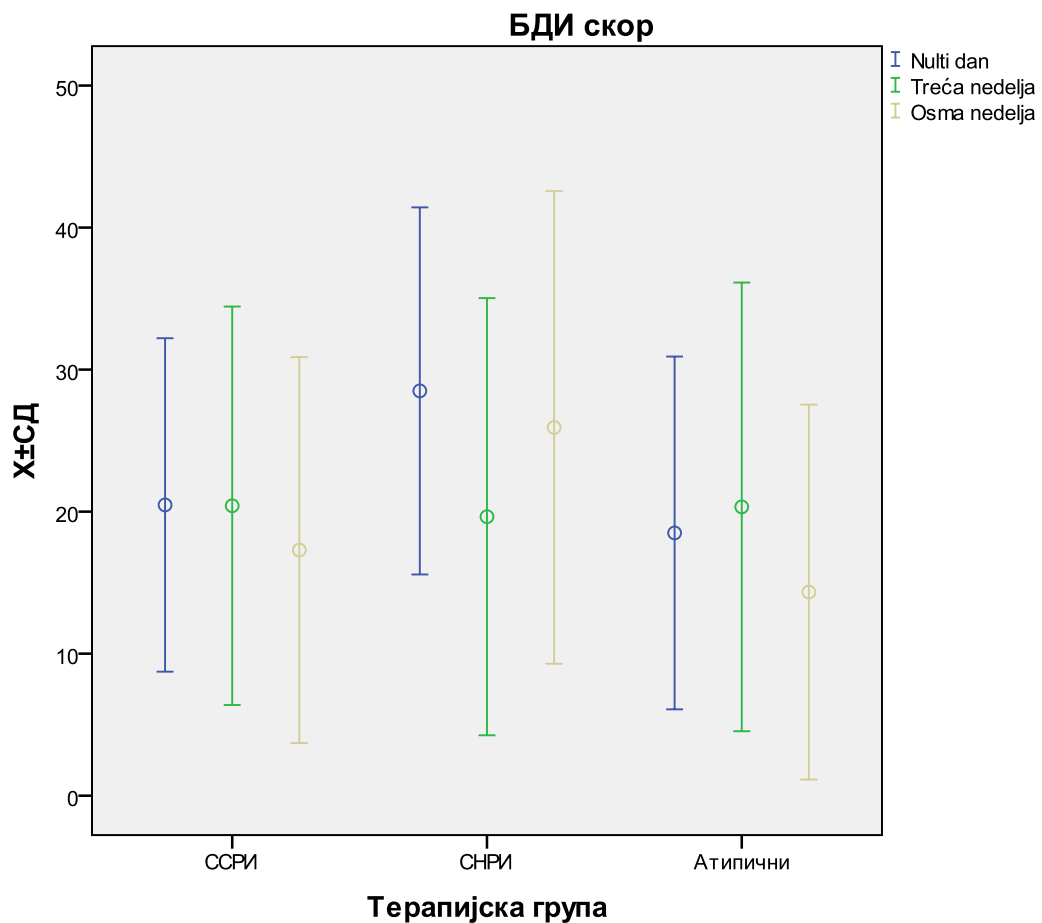
Табела 7. Просечне вредности скорова Бекове скале самопроцене депресивности (БДИ)

БДИ скор	нулти дан	трећа недеља	осма недеља	
	$X \pm SD$	$X \pm SD$	$X \pm SD$	
ССРИ	20,47±11,740	20,41±14,028	17,29±13,586	$C^2=2,650$; $p=0,266$
СНРИ	28,50±12,924	19,64±15,390	25,93±16,639	$C^2=4,353$; $p=0,113$
Атипични	18,50±12,421	20,33±15,796	14,33±13,200	$C^2=1,870$; $p=0,393$
	$C^2=5,005$; $p=0,082$	$C^2=0,060$; $p=0,970$	$C^2=3,625$; $p=0,163$	
Укупно	21,95±12,511	20,22±14,453	18,72±14,633	$F=2,478$; $p=0,093$

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; X, средња вредност; СД, стандардна девијација

Највећа просечна вредност скора БДИ на нивоу целог узорка била је пре почетка терапије антидепресивима (нулти дан) ($21,95 \pm 12,511$), док је у осмој недељи терапије био најмањи скор ($18,72 \pm 14,633$), али ова разлика између три временска пресека статистички није значајна ($F=2,478$; $p=0,093$) (табела 7). Такође, није нађена статистички значајна разлика у БДИ скору између све три кохорте у сваком од ова три временска пресека, као и у свакој кохорти између сва три временска пресека (табела 7, графикон 6а,б).

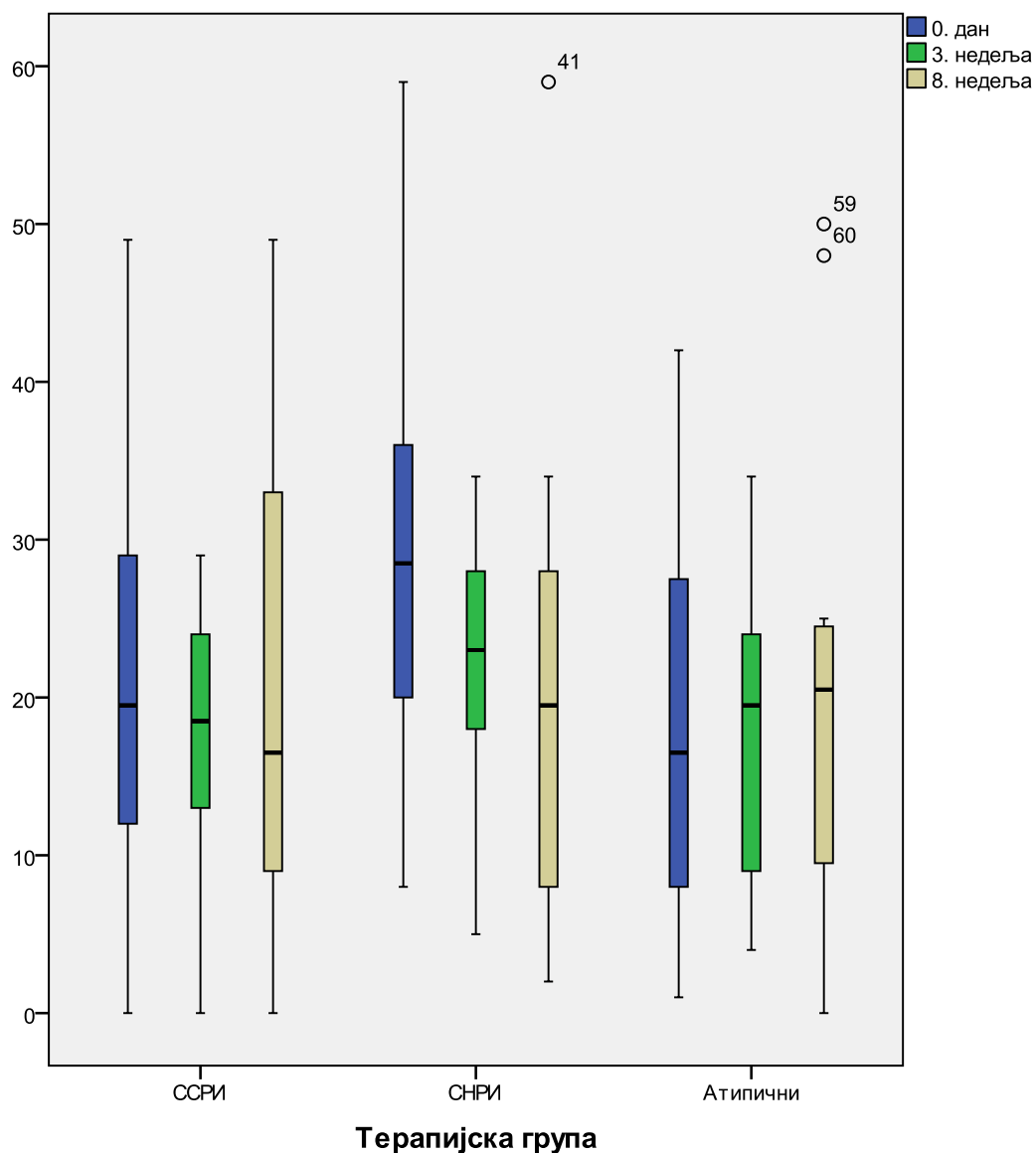
Графикон 6а. Просечне вредности БДИ скора у све три кохорте у три временска пресека



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; \bar{X} , средња вредност; СД, стандардна девијација

Графикон 6б. Просечне вредности БДИ скорa у све три кохорте у три временска пресека

дисертација



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични антидепресиви

Табела 8. Клиничка градација депресије према БДИ скору

БДИ скор	0-9 (%)	10-15 (%)	16-19 (%)	20-29 (%)	30-63 (%)	Укупно %	
ССРИ							
нулти дан	7 (20,59)	5 (14,71)	5 (14,71)	9 (26,47)	8 (23,52)	34 (100)	$\chi^2=1,882$; $p=0,757$
трећа недеља	9 (26,47)	7 (20,59)	3 (8,82)	2 (5,88)	13 (38,24)	34 (100)	$\chi^2=11,82$ $p=0,01^*$
осма недеља	10 (29,42)	9 (26,47)	4 (11,76)	4 (11,76)	7 (20,59)	34 (100)	$\chi^2=4,529$; $p=0,339$
СНРИ							
нулти дан	1 (7,14)	1 (7,14)	1 (7,14)	4 (28,58)	7 (50,00)	14 (100)	$\chi^2=10,26$; $p=0,036^*$
трећа недеља	4 (28,58)	2 (14,27)	1 (7,14)	4 (28,58)	3 (21,43)	14 (100)	$\chi^2=2,429$; $p=0,657$
осма недеља	3 (21,43)	1 (7,14)	-	4 (28,58)	6 (42,85)	14 (100)	-
Атипичн и							
нулти дан	4 (33,35)	2 (16,66)	1 (8,33)	3 (25,00)	2 (16,66)	12 (100)	$\chi^2=2,167$; $p=0,705$
трећа недеља	3 (25,00)	2 (16,66)	-	5 (41,68)	2 (16,66)	12 (100)	-
осма недеља	6 (50,00)	-	3 (25,00)	2 (16,66)	1 (8,33)	12 (100)	-

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; *, статистички значајна разлика - $p \leq 0,05$; 0-9, нису депресивни, 10-15, блага промена расположења или благо депресивно стање, 16-19, блага до умерена депресија, 20-29, умерена депресија, 30-63, тешка или клиничка депресија

Ако погледамо клиничку градацију степена депресије на основу БДИ скорa, видимо да је у свакој од три кохорте дошло до смањења апсолутног броја пацијената са клинички манифестном депресијом у осмој недељи праћења, а да је број пацијената без манифестне депресије већи у свакој од три кохорте (табела 8, графикон 7а, графикон 7б, графикон 7ц). Такође, није нађена разлика у БДИ скору у сваком од три временска пресека у тежини клиничке слике између све три кохорте (табела 9).

Табела 9. Клиничка градација депресије према БДИ скору у сваком од три временска пресека

БДИ скор	0-9 (%)	10-15 (%)	16-19 (%)	20-29 (%)	30-63 (%)	Укупно (%)	
нулти дан							
ССРИ	7 (20,59)	5 (14,71)	5 (14,71)	9 (26,47)	8 (23,52)	34 (100)	$\chi^2=6,614$; $p=0,579$
СНРИ	1 (7,14)	1 (7,14)	1 (7,14)	4 (28,58)	7 (50,00)	14 (100)	
Атипични	4 (33,35)	2 (16,66)	1 (8,33)	3 (25,00)	2 (16,66)	12 (100)	
трећа недеља							
ССРИ	9 (26,47)	7 (20,59)	3 (8,82)	2 (5,88)	13 (38,24)	34 (100)	$\chi^2=10,373$; $p=0,240$
СНРИ	4 (28,58)	2 (14,27)	1 (7,14)	4 (28,58)	3 (21,43)	14 (100)	
Атипични	3 (25,00)	2 (16,66)	-	5 (41,68)	2 (16,66)	12 (100)	
осма недеља							
ССРИ	10 (29,42)	9 (26,47)	4 (11,76)	4 (11,76)	7 (20,59)	34 (100)	$\chi^2=15,211$; $p=0,055$
СНРИ	3 (21,43)	1 (7,14)	-	4 (28,58)	6 (42,85)	14 (100)	
Атипични	6 (50,00)	-	3 (25,00)	2 (16,66)	1 (8,33)	12 (100)	

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; 0-9, нису депресивни, 10-15, блага промена расположења или благо депресивно стање, 16-19, блага до умерена депресија, 20-29, умерена депресија, 30-63, тешка или клиничка депресија

Графикон 7а. Клиничка градација депресије према БДИ скору у сваком од три веменска пресека у ССРИ кохорти

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; 0-9, нису депресивни, 10-15, блага промена расположења или благо депресивно стање, 16-19, блага до умерена депресија, 20-29, умерена депресија, 30-63, тешка или клиничка депресија

Графикон 7б. Клиничка градација депресије према БДИ скору у сваком од три веменска пресека у СНРИ кохорти

СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; 0-9, нису депресивни, 10-15, блага промена расположења или благо депресивно стање, 16-19, блага до умерена депресија, 20-29, умерена депресија, 30-63, тешка или клиничка депресија

Графикон 7ц. Клиничка градација депресије према БДИ скору у сваком од три временска пресека кохорти пацијената лечених атипичним антидепресивима

0-9, нису депресивни, 10-15, блага промена расположења или благо депресивно стање, 16-19, блага до умерена депресија, 20-29, умерена депресија, 30-63, тешка или клиничка депресија

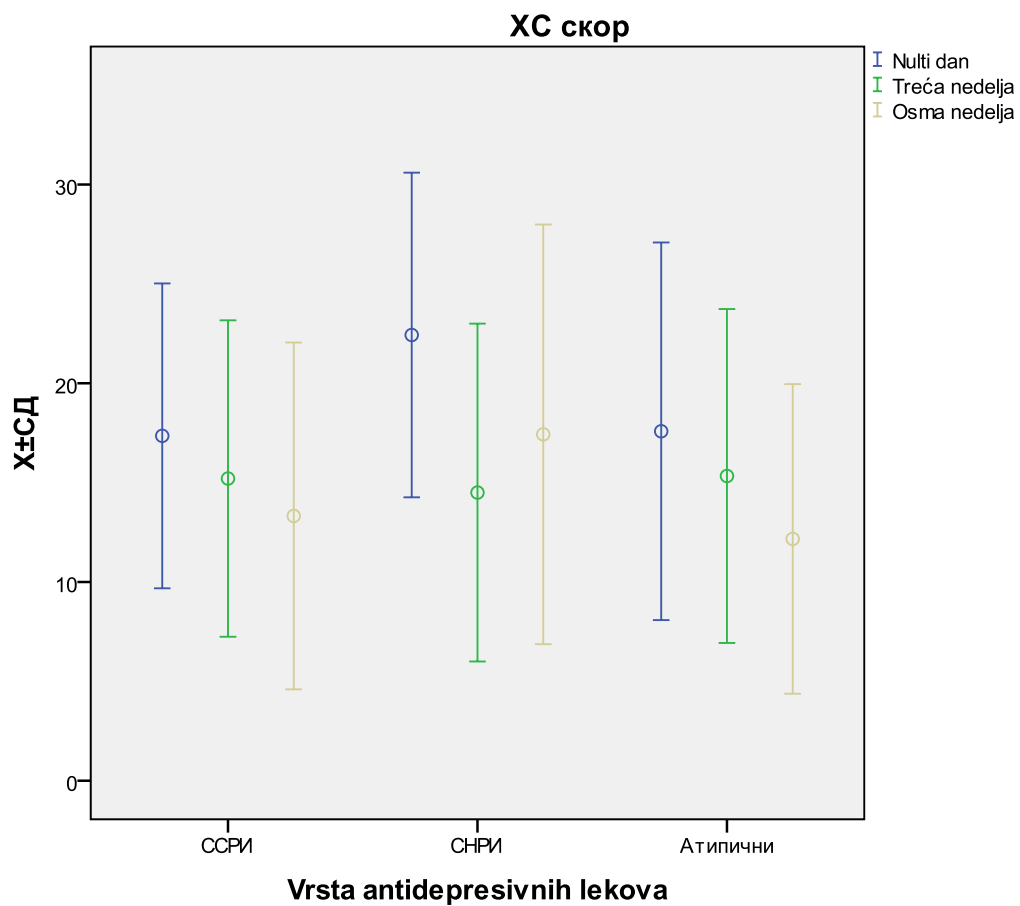
Табела 10. Просечне вредности скорова Хамилтонове скале за депресију (ХС)

ХС скор	нула дан		трећа недеља		осма недеља	
	Х±СД	Х±СД	Х±СД	Х±СД	Х±СД	Х±СД
ССРИ	17,35±7,671	15,21±7,961	13,32±8,727			C²=7,860; p=0,02*
СНРИ	22,43±8,169	14,50±8,501	17,43±10,559			C²=12,259; p=0,02*
Атипични	17,58±9,501	15,33±8,403	12,17±7,791			C ² =4,167; p=0,125
	C ² =3,937; p=0,140	C ² =0,337; p=0,845	C ² =2,184; p=0,336			
Укупно	18,58±8,308	15,07±8,040	14,05±9,067			F=11,474; p=0,000*

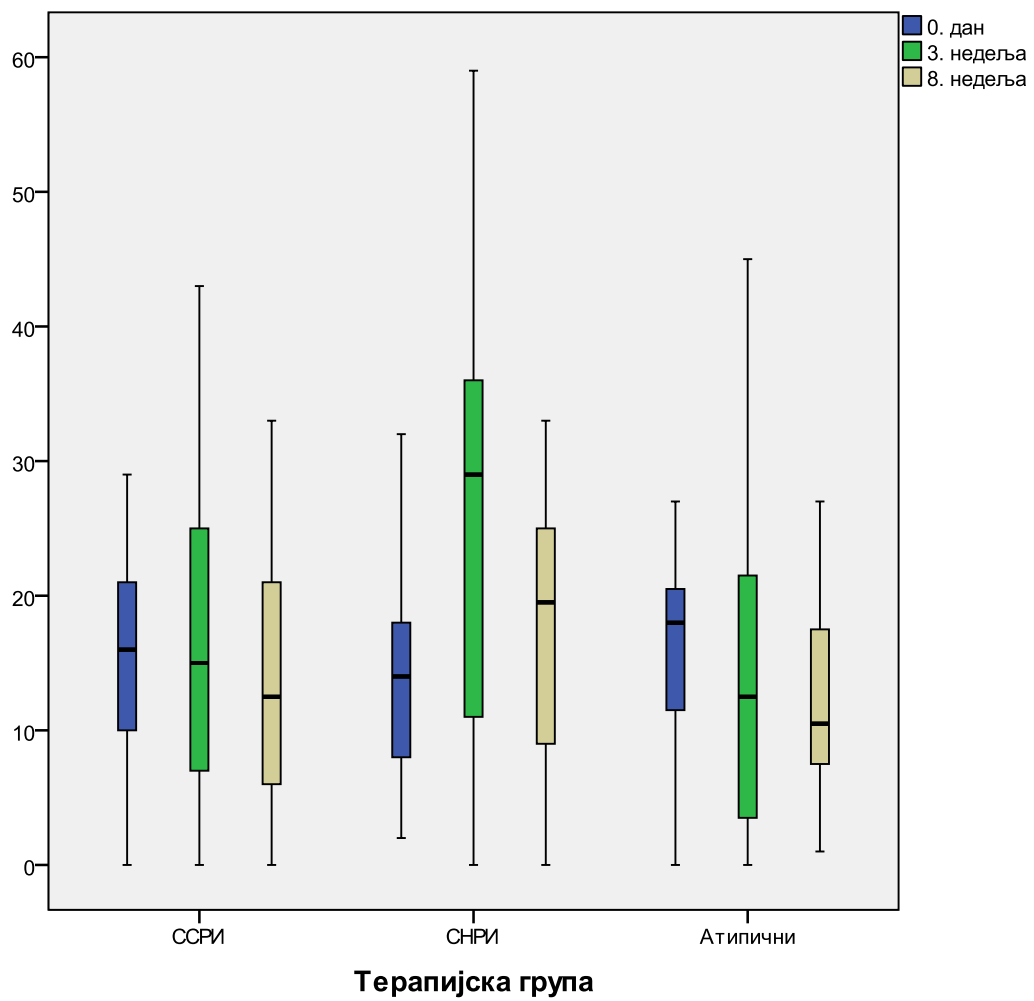
ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина атипични,; атипични антидепресиви; Х, средња вредност; СД, стандардна девијација; *, статистички значајна разлика- p≤0,05

Највећа просечна вредност ХИ скорa на нивоу целог узорка била је пре почетка самог третмана антидепресивима (18,58±8,308), док је у осмој недељи била најмања (14,05±9,067), а ова разлика у ХС скору је била статистички значајна између три временска пресека (F=11,474; p=0,000). Такође, је показана статистички значајна разлика у ХС скору код ССРИ и СНРИ кохорти између три временска пресека, при чему је скор код ССРИ најмањи у осмој недељи, док је код СНРИ скор најмањи у трећој недељи (табела 10, графикон 8а,б), али се на графикону 8 види јасан тренд пада просечних вредности у осмој недељи у односу на нулти дан.

Графикон 8а. Просечне вредности ХС скорa у све три кохорте у три временска пресека



Графикон 86. Просечне вредности ХС скора у све три кохорте у три временска пресека



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични антидепресиви

Табела 11. Клиничка градација депресије према ХС ској од три кохорти

ХС скор	0-7 (%)	8-19 (%)	≥20 (%)	Укупно (%)		
ССРИ						
нулти дан	4 (11,78)	15 (44,11)	15 (44,11)	34 (100)	$\chi^2=7,118$; $p=0,028^*$	
трећа недеља	6 (17,65)	18 (52,94)	10 (29,41)	34 (100)	$\chi^2=6,588$; $p=0,037^*$	$\chi^2=9,596$; $p=0,295$
осма недеља	11 (32,35)	14 (41,18)	9 (26,47)	34 (100)	$\chi^2=1,118$; $p=0,572$	
СНРИ						
нулти дан	1 (7,14)	3 (21,43)	10 (71,43)	14 (100)	$\chi^2=9,571$; $p=0,008^*$	
трећа недеља	3 (21,43)	8 (57,16)	3 (21,43)	14 (100)	$\chi^2=3,571$; $p=0,168$	$\chi^2=4,875$; $p=0,771$
осма недеља	3 (21,43)	4 (28,57)	7 (50,00)	14 (100)	$\chi^2=1,857$; $p=0,395$	
Атипични						
нулти дан	3 (25,00)	3 (25,00)	6 (50,00)	12 (100)	$\chi^2=1,500$; $p=0,472$	
трећа недеља	2 (16,66)	5 (41,67)	5 (41,67)	12 (100)	$\chi^2=1,500$; $p=0,472$	$\chi^2=8,377$; $p=0,398$
осма недеља	3 (25,00)	6 (50,00)	3 (25,00)	12 (100)	$\chi^2=1,500$; $p=0,472$	

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори

преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; *, статистички значајна разлика- $p \leq 0,05$; 0-7, нема симптома депресије или је пацијент у ремисији, 8-19, блага до умерена депресија, ≥ 20 , умерена тешка, тешка или клиничка депресија

У табели 11 види се да је у све три кохорте са увођењем терапије па све до 8 недеље дошло до смањења броја пацијената са најтежим формама депресије и да је код њих дошло до побољшања болести, па је поновним рађењем ХС упитника показано да је дошло до ремисије код одређеног броја пацијената. У групи ССРИ нађена је статистички значајна разлика у броју пацијената у прва два временска пресека, док та разлика није уочена у трећем временском пресеку. Слични су налази и у СНРИ кохорти, где је разлика уочена само на почетку третмана, док у друга два пресека та разлика није показана. Не постоји статистички значајна разлика у ХС скору у сваком од три временска пресека у тежини клиничке слике између све три кохорте (табела 12). На графиконима 9а, 9б и 9ц види се смањење броја пацијената у осмој недељи у односу на нулти дан у свакој од три кохорти.

Табела 12. Клиничка градација депресије према ХС скору у сваком од три временска пресека

ХС скор	0-7 (%)	8-19 (%)	≥20 (%)	Укупно (%)	
нулти дан					
ССРИ	4 (11,78)	15 (44,11)	15 (44,11)	34 (100)	$\chi^2=5,017$; $p=0,286$
СНРИ	1 (7,14)	3 (21,43)	10 (71,43)	14 (100)	
Атипични	3 (25,00)	3 (25,00)	6 (50,00)	12 (100)	
трећа недеља					
ССРИ	6 (17,65)	18 (52,94)	10 (29,41)	34 (100)	$\chi^2=1,316$; $p=0,859$
СНРИ	3 (21,43)	8 (57,16)	3 (21,43)	14 (100)	
Атипични	2 (16,66)	5 (41,67)	5 (41,67)	12 (100)	
осма недеља					
ССРИ	11 (32,35)	14 (41,18)	9 (26,47)	34 (100)	$\chi^2=3,190$; $p=0,527$
СНРИ	3 (21,43)	4 (28,57)	7 (50,00)	14 (100)	

Атипични	3 (25,00)	6 (50,00)	3 (25,00)	12 (100)
----------	-----------	-----------	-----------	----------

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; 0-7, нема симптома депресије или је пацијент у ремисији, 8-19, блага до умерена депресија, ≥ 20 , умерена тешка, тешка или клиничка депресија

Графикон 9а. Клиничка градација депресије према ХС скору у сваком од три временска пресека у ССРИ кохорти

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; 0-7, нема симптома депресије или је пацијент у ремисији, 8-19, блага до умерена депресија, ≥ 20 , умерена тешка, тешка или клиничка депресија

Графикон 9б. Клиничка градација депресије према ХС скору у сваком од три временска пресека у СНРИ кохорти

СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; 0-7, нема симптома депресије или је пацијент у ремисији, 8-19, блага до умерена депресија, ≥ 20 , умерена тешка, тешка или клиничка депресија

Графикон 9ц. Клиничка градација депресије према ХС скору у сваком од три веменска пресека кохорте пацијената лечених атипичним антидепресивима

0-7, нема симптома депресије или је пацијент у ремисији, 8-19, блага до умерена депресија, ≥ 20 , умерена тешка, тешка или клиничка депресија

5.3 Квалитет живота пацијената

Табела 13. Просечне вредности квалитета живота изражене упитником о квалитету уживања и задовољства у животу (QLESQ)

QLESQ скор	нулти дан	трећа недеља	осма недеља
	$X \pm SD$	$X \pm SD$	$X \pm SD$

дисертација

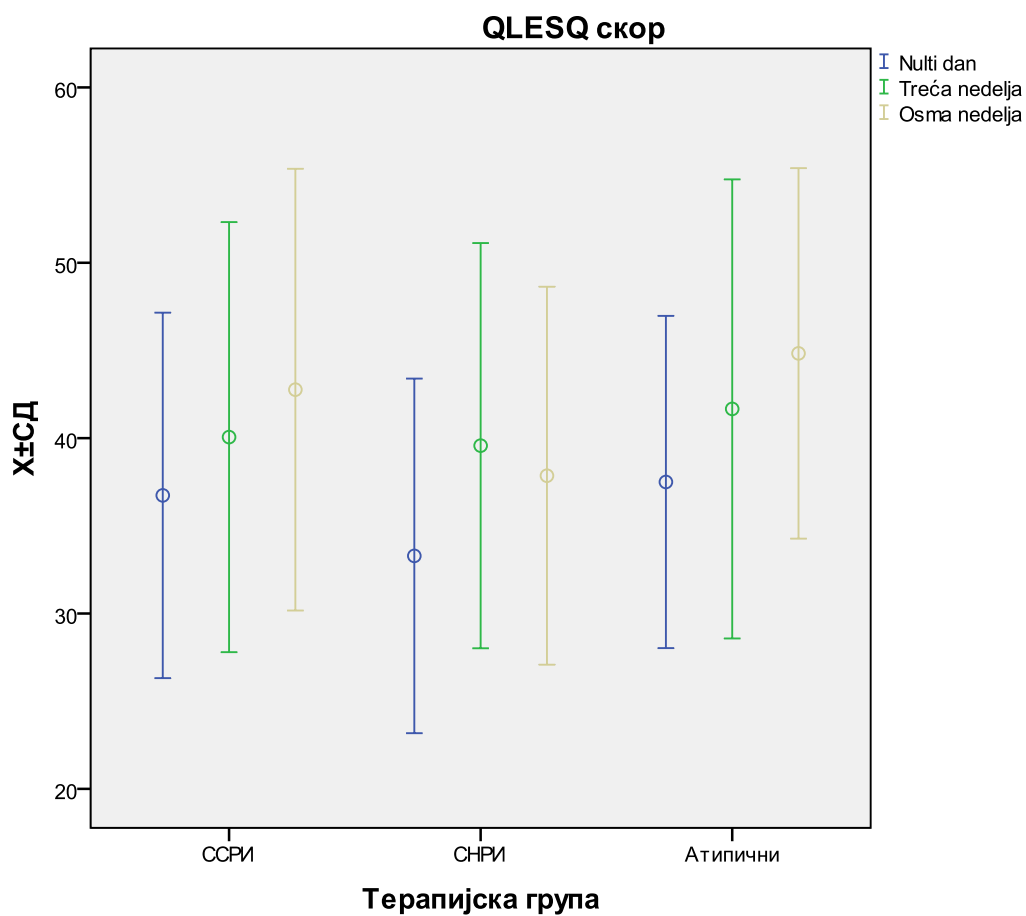
Докторска

ССРИ	36,74±10,419	40,06±12,262	42,76±12,594	C²=17,922; p=0,000*
СНРИ	33,29±10,110	39,57±11,554	37,86±10,776	C²=10,302; p=0,006*
Атипични	37,50±9,472	41,67±13,089	44,83±10,564	C²=6,255; p=0,044*
	C ² =1,680; p=0,432	C ² =0,191; p=0,909	C ² =2,445; p=0,294	
Укупно	36,08±10,123	40,27±12,083	42,03±11,881	F=21,214; p=0,000*

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; X, средња вредност; СД, стандардна девијација; *, статистички значајна разлика- $p \leq 0,05$

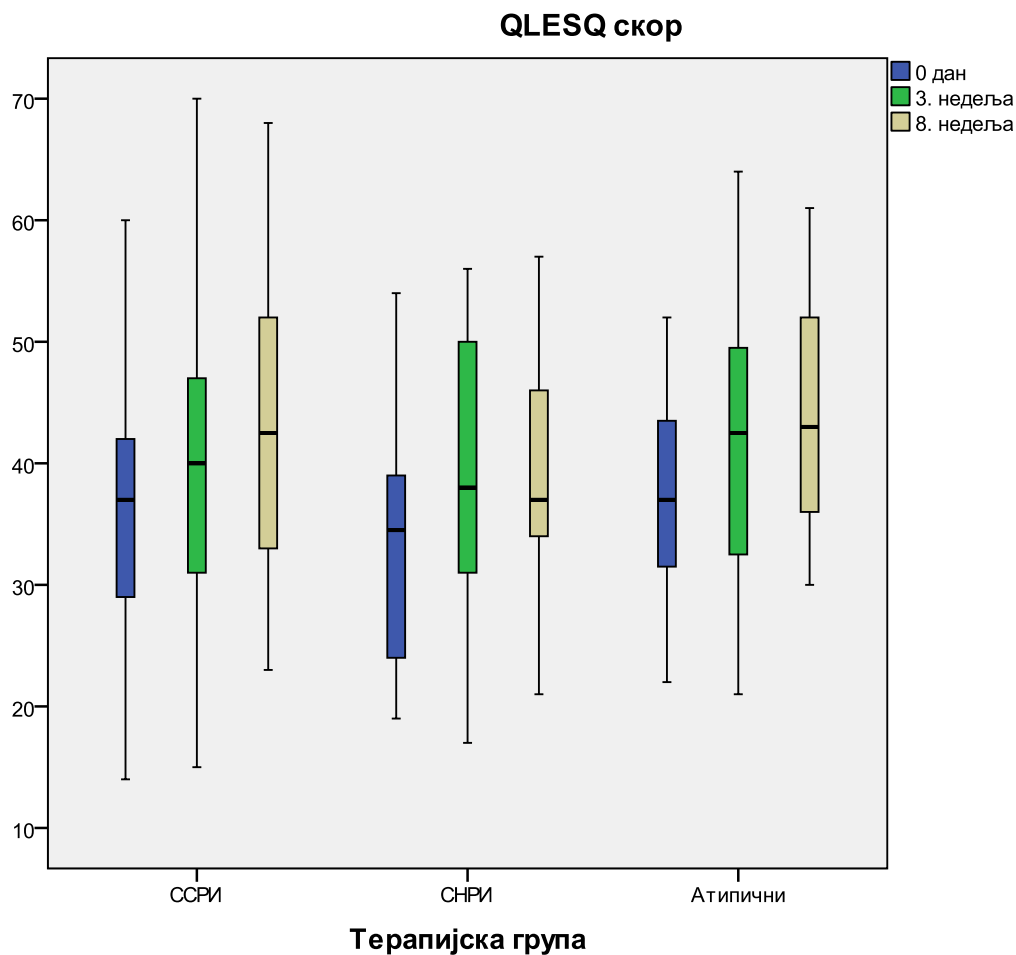
Квалитет живота изражен кроз једну вредност упитника показује да је после увођења третмана антидепресивима дошло до побољшања квалитета живота како у све три кохорте, тако и на нивоу целог узорка, а те разлике између средњих вредности се статистички значајно разликују (табела 13). У сваком од три временских пресека не постоји статистички значајна разлика између средњих вредности QLESQ скорa кохорти. На графикону 10 а,б се може уочити да после увођења третмана од нултог дана до осме недеље дошло до побољшања квалитета живота у све три кохорте.

Графикон 10а. Просечне вредности QLESQ скорa у све три кохорте у три временска пресека



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; X , средња вредност; СД, стандардна девијација

Графикон 10б. Просечне вредности QLESQ скорa у све три кохорте у три временска пресека



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви

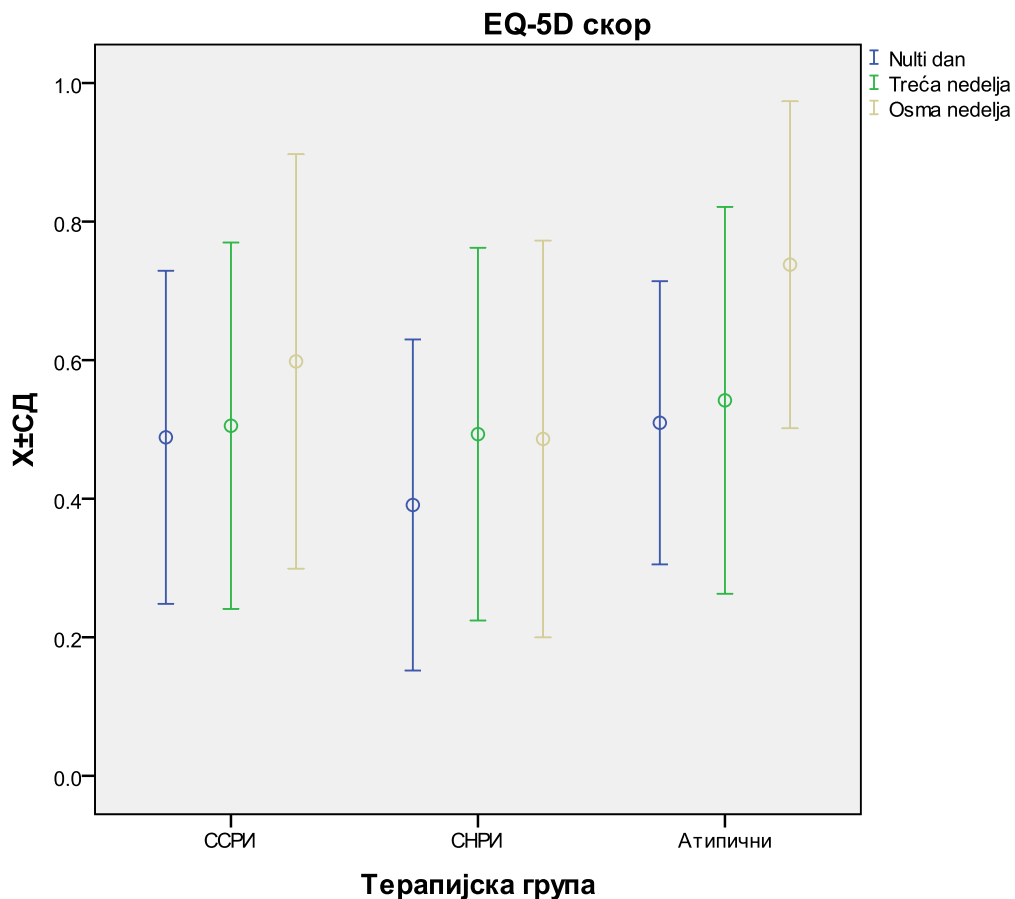
Табела 14. Просечне вредности квалитета живота изражене упитником о здрављу (EQ-5D)

EQ-5D скор	нулти дан	трећа недеља	осма недеља	
	X±СД	X±СД	X±СД	
ССРИ	0,49±0,240	0,51±0,264	0,60±0,299	C ² =5,623; p=0,060
СНРИ	0,39±0,239	0,47±0,271	0,47±0,286	C ² =1,870; p=0,393
Атипични	0,51±0,204	0,54±0,279	0,74±0,236	C ² =4,870; p=0,088
	C ² =1,826; p=0,401	C ² =0,598; p=0,742	C ² =5,520; p=0,063	
Укупно	0,47±0,234	0,50±0,265	0,59±0,294	F=8,362; p=0,000*

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; X, средња вредност; СД, стандардна девијација; *, статистички значајна разлика- p≤0,05

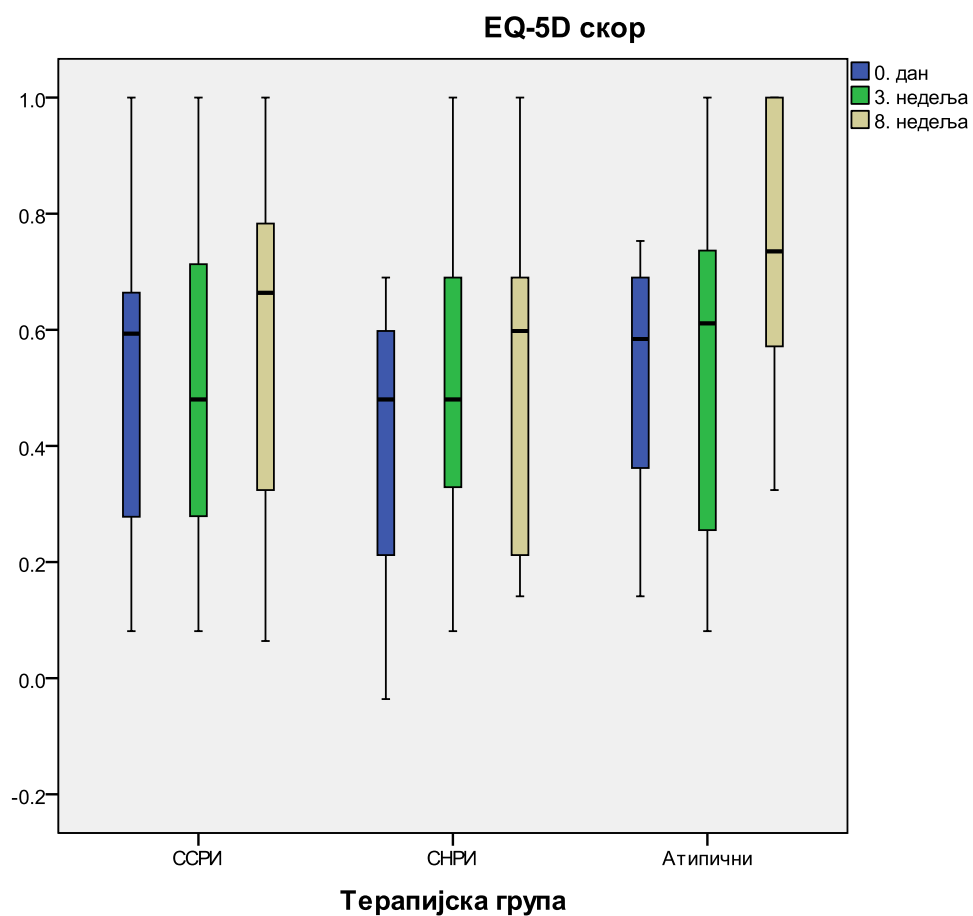
Иако је показана статистички значајна разлика у EQ-5D скору између ова три временска пресека на нивоу целог узорка (F=8,362; p=0,000), при чему је најмања вредност била на почетку третмана, док је највећа вредност тј. најбољи квалитет живота био у осмој недељи третмана (0,59±0,294), разлике у EQ-5D скору у свакој од три кохорти између три временска пресека није показана, а, такође, не постоји статистички значајна разлика ни у једном од три временска пресека између све три кохорте. Ипак, постоји јасан тренд раста квалитета живота израженог кроз EQ-5D скор од почетка третмана све до осме недеље терапије (графикон 11а,б).

Графикон 11а. Просечне вредности EQ-5D скорa у све три кохорте у три временска пресека



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; X, средња вредност; СД, стандардна девијација

Графикон 116. Просечне вредности EQ-5D скорa у све три кохорте у три временска пресека



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви

5.4 Пријављене нежељене реакције на лек

Табела 5. Нежељени догађаји у току терапије антидепресивима

Нежељено дејство лека	ССРИ	СНРИ	Атипични	Укупно (%)
Сува уста	18	6	8	32 (53,33)
Затвор	9	6	6	21 (35,00)
Отежано мокрење	1	-	1	2 (3,33)
Убрзан рад срца	10	6	5	21 (35,00)
Замућење вида	15	6	5	26 (43,33)
Заношење и губитак равнотеже приликом наглог устајања из лежећег у стојећи положај	20	8	5	33 (55,00)
Пораст крвног притиска	5	3	-	8 (13,33)
Пораст телесне температуре	1	2	-	3 (5,00)
Појава грчева мишића или целог тела	9	6	5	20 (33,33)
Поспаност	10	6	4	20 (33,33)
Пораст телесне тежине (гојење)	7	2	2	11 (18,33)
Мучнина	8	3	2	13 (21,67)
Појава дуготрајне и болне ерекције (мушкарци)	-	1	-	1 (1,67)
Тешкоће са доживљавањем оргазма	-	2	-	2 (3,33)
Одложена ејакулација	1	2	1	4 (6,67)
Ослабљена полна жеља	9	7	3	19 (31,67)
Пораст агресивности	4	4	3	11 (18,33)
Размишљање о томе како да наудите себи	4	4	2	10 (16,67)
Појачано знојење	10	6	4	20 (33,33)
Појава жутице	1	-	1	2 (3,33)
Умор – осећај малаксалости	16	9	4	29 (48,33)
Дрхтање руку	9	4	3	16 (26,67)
Слабљење апетита	10	4	5	19 (31,67)
Појава копривњаче на кожи	-	-	-	-
Пролив	1	-	-	1 (1,67)
Главобоља	14	5	4	23 (38,33)

Нагло побољшање расположења	10	4	2	16 (26,67)
Погоршање функције јетре	1	-	-	1 (1,67)
Остале неубичајене промене или осећаји који временски коинцидирају са употребом лека				
- чешћа жеђ неко обично	-	-	1	1 (1,67)
- горушица	1	-	-	1 (1,67)
- отеченост, пецкање очију	-	-	1	1 (1,67)
- учестало мокрење	-	1	-	1 (1,67)

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви

У табели 5 приказани су нежељени догађаји који су коинцидирани са апликовањем терапије. Само 6 пацијената није имало ни један нежељени догађај, док је 54 пацијената имало један или више нежељених догађаја. У преко 50% пацијената на терапији антидепресивима јавили су се следећи нежељени догађаји: сува уста и заносење и губитак равнотеже приликом наглог устајања из лежећег у стојећи положај

5.5 Анализа трошкови-ефективност и трошкови-корисност

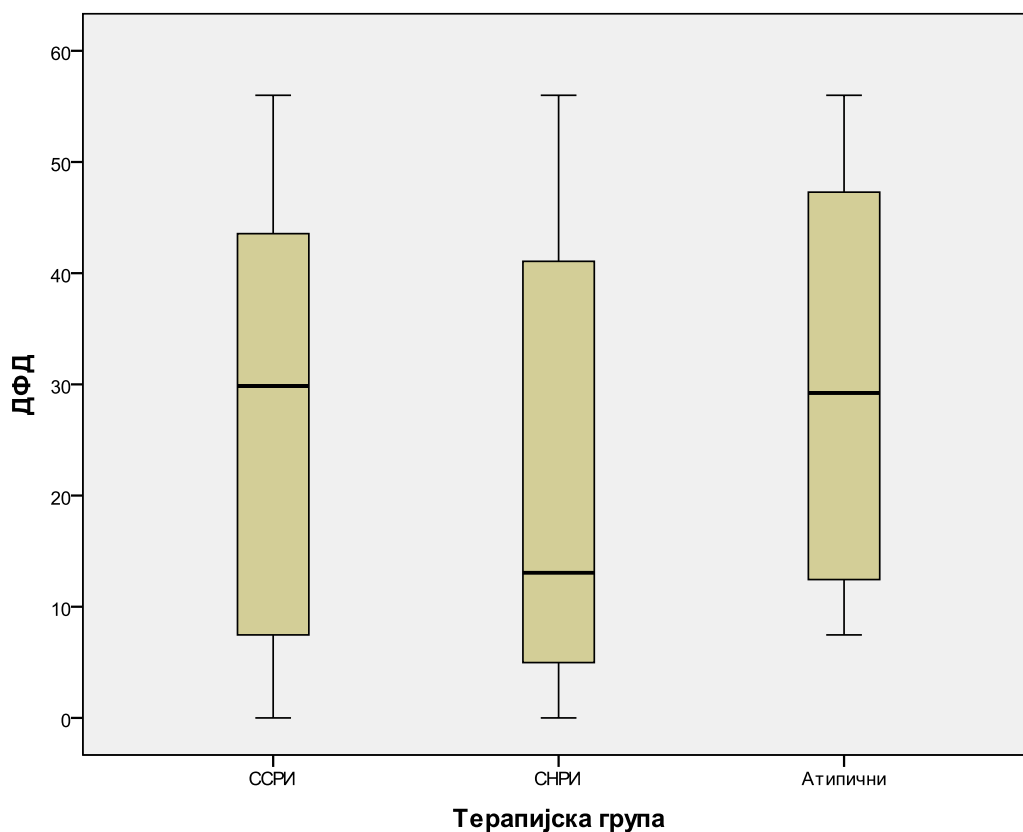
Табела 33. Дани без депресије (ДФД) за индивидуални период праћења пацијената на основу ХС скорa

	Х±СД
ССРИ	28,69±20,234
СНРИ	21,78±20,534
Атипични	30,59±18,439
	$C^2=1,885; p=0,390$
Укупно	27,46±19,895

X, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; ДФД, дани без депресије

Нема статистички значајне разлике у ДФД у односу на терапијску групу лекова, иако је највише ДФД према ХС психометријској скали за мерење депресивности у СНРИ групи (табела 33, графикон 31).

Графикон 31.



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; ДФД, дани без депресије

Табела 34. Одговор на терапију

	Одговор на терапију			Укупно (%)
	Добар (%)	Парцијалан (%)	Лош (%)	
ССРИ	5 (14,71)	11 (32,35)	18 (52,94)	34 (100)
СНРИ	3 (21,43)	1 (7,14)	10 (71,43)	14 (100)
Атипични	2 (16,67)	4 (33,33)	6 (50,00)	12 (100)
и				
Укупно	10 (16,67)	16 (26,67)	34 (56,66)	60 (100)

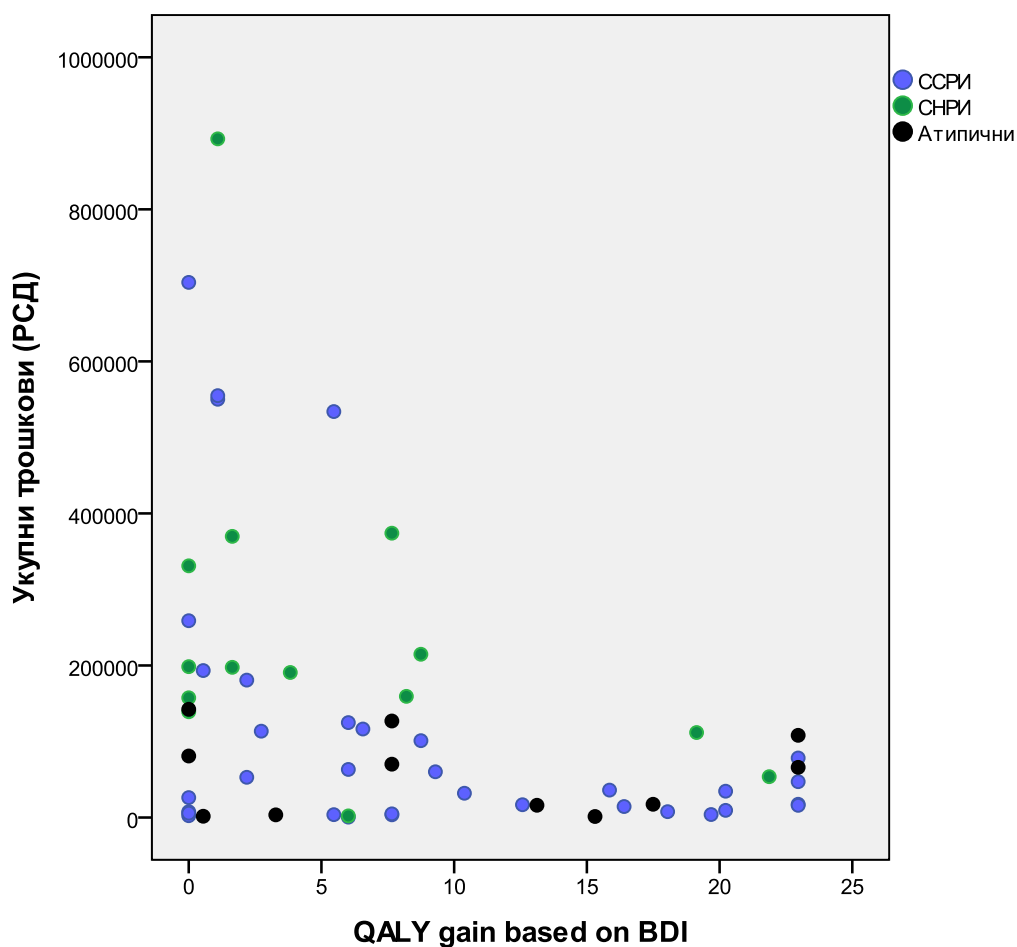
ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви

Не постоји статистички значајна разлика у учесталости одговора на терапију у односу на терапијску групу пацијената ($\chi^2=4,339$; $p=0,362$). Мада, више од пола пацијената није одговорило добро на терапију антидепресивима (табела 34, графикон 28).

Графикон 28. Одговор на терапију

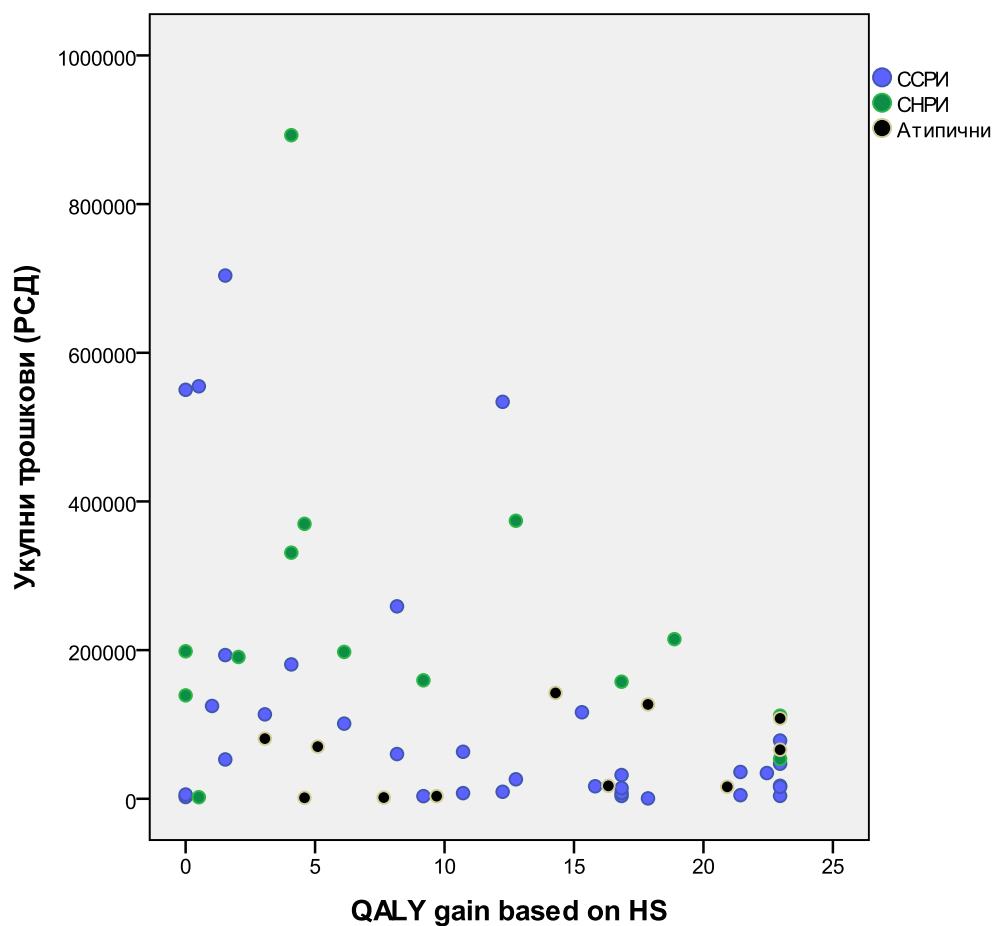
ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви

Графикон 29.



QALY, године живота кориговане за квалитет; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар; БДИ, Бекова скала за депресију

Графикон 30.



QALY, године живота кориговане за квалитет; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар; ХС, Хамилтонова скала за депресију

Табела 35. Инкрементални однос трошкова и ефикасности

	QALY Gained по особи $X \pm \text{СД}$	Укупан трошак по особи (РСД) $X \pm \text{СД}$		ИЦЕР (РСД/QALY)
ССРИ	11,77 \pm 8,296	116964,46 \pm 185844,94	ИЦЕР(ССРИ/СНРИ)	-44147,985
СНРИ	8,93 \pm 8,419	242344,74 \pm 216055,08	ИЦЕР(ССРИ/Атипични)	-51501,116
Атипични	12,54 \pm 7,560	77308,60 \pm 84561,49	ИЦЕР(СНРИ/Атипични)	-45716,382

ИЦЕР, инкрементални однос трошкова и ефикасности; QALY, године живота кориговане за квалитет; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар; X, средња вредност; СД, стандардна девијација

Табела 36. Инкрементални однос трошкова и ефикасности

Најприхватљивији третман депресије према односу трошкова и ефикасности јесу атипични (табела 36).

	QALY Gained по особи $X \pm \text{СД}$	Укупан трошак по особи (РСД) $X \pm \text{СД}$	ИЦЕР (РСД/QALY)
ССРИ	11,77 \pm 8,296	116964,46 \pm 185844,94	9937,507
СНРИ	8,93 \pm 8,419	242344,74 \pm 216055,08	27138,27
Атипични	12,54 \pm 7,560	77308,60 \pm 84561,49	6164,960

ИЦЕР, инкрементални однос трошкова и ефикасности; QALY, године живота кориговане за квалитет; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута

Републике Србије- динар; X, средња вредност; СД, стандардна девијација

$$\text{ИЦЕР (ССРИ/СНРИ)} = (116964,46 - 242344,74) / (11,77 - 8,93) = (-125380,28/2,84) = \mathbf{-44147,985}$$

Између ССРИ и СНРИ, предност се даје ССРИ, јер је њихов 1 QALY јефтинији за **44147,985 РСД**.

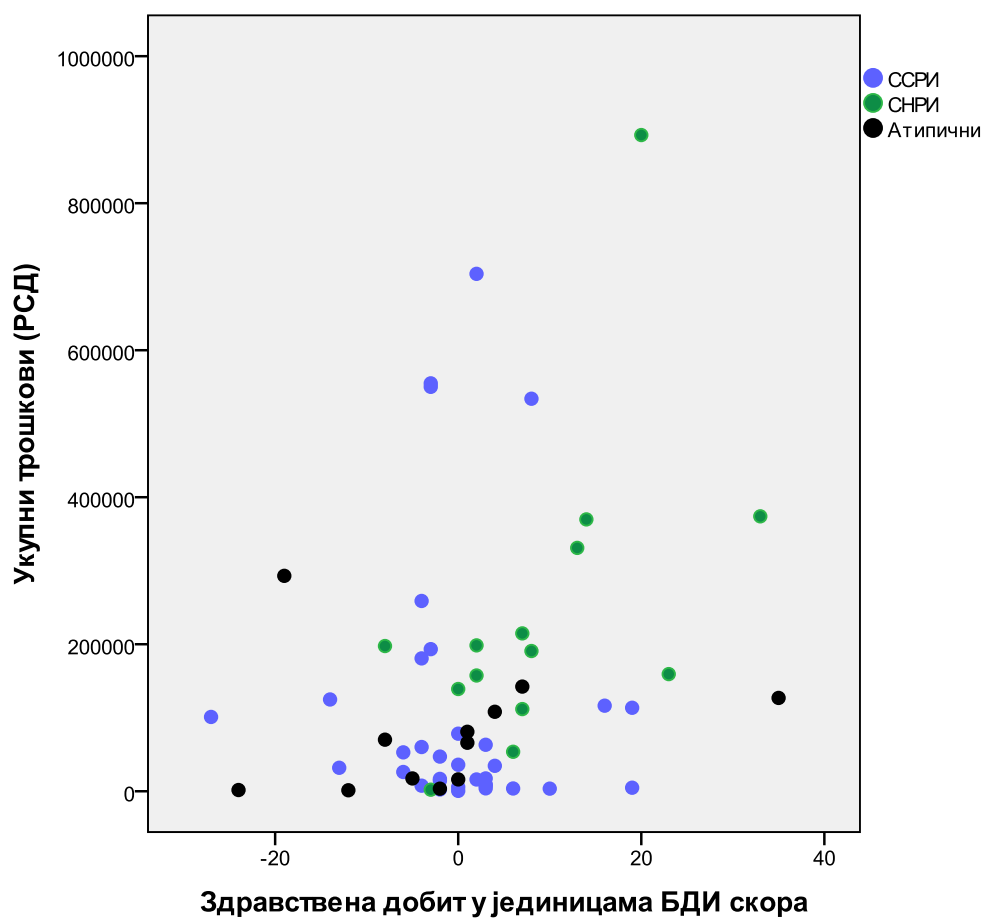
$$\text{ИЦЕР(ССРИ/Атипични)} = (116964,46-77308,60)/(11,77-12,54) = (39655,86/-0,77) = \mathbf{-51501,116}$$

Између ССРИ и Атипичне, предност се даје ССРИ, јер је њихов 1 QALY јефтинији за **51501,116 РСД**.

$$\text{ИЦЕР(СНРИ/Атипични)} = (242344,74-77308,60)/(8,93-12,54) = (165036,14/-3,61) = \mathbf{-45716,382}$$

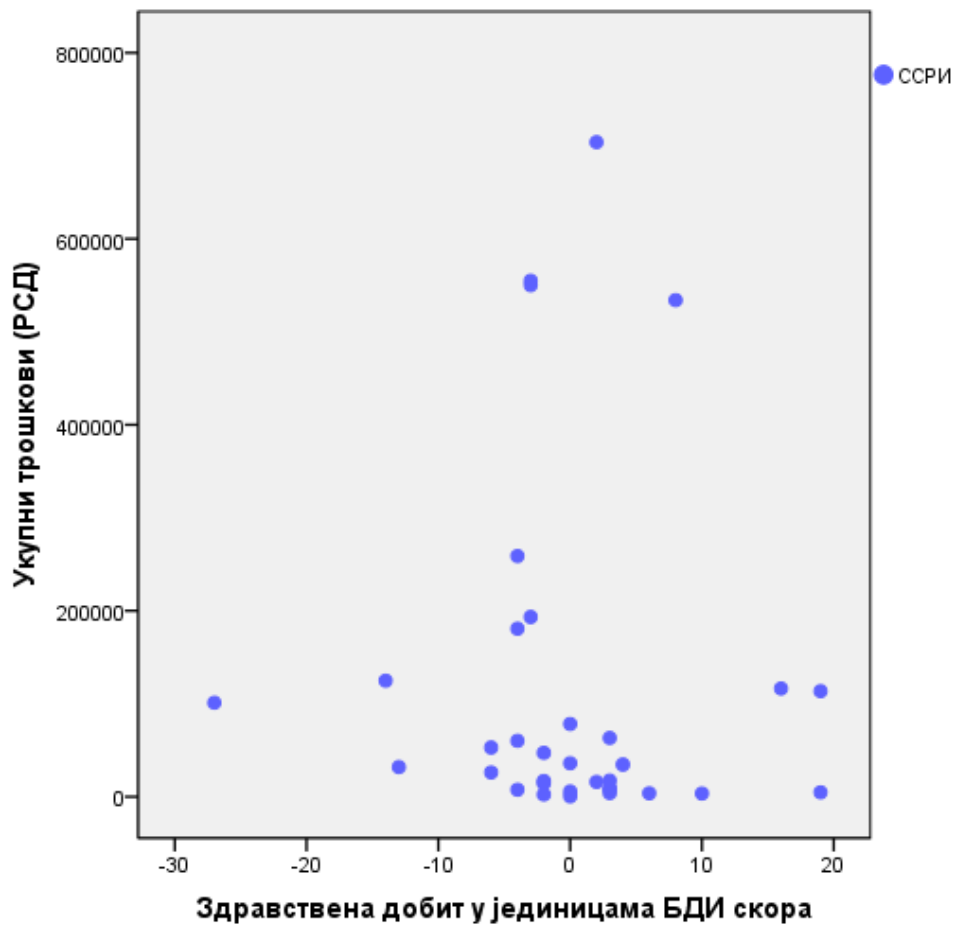
Између СНРИ и Атипичне, предност се даје СНРИ, јер је њихов 1 QALY јефтинији за **45716,382 РСД**.

Графикон 26.



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; БДИ, Бекова скала за депресију

Графикон 28а,б,ц,д,е,ф. Екстраполација за сваку групу засебно

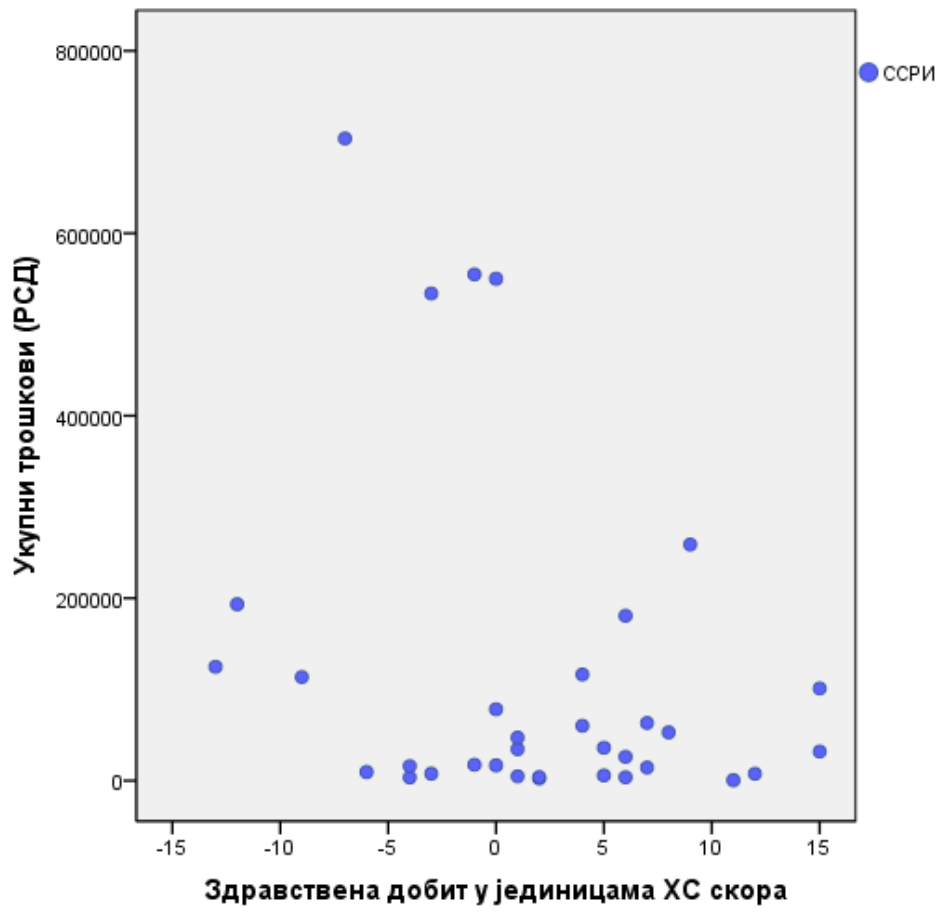


дисертација

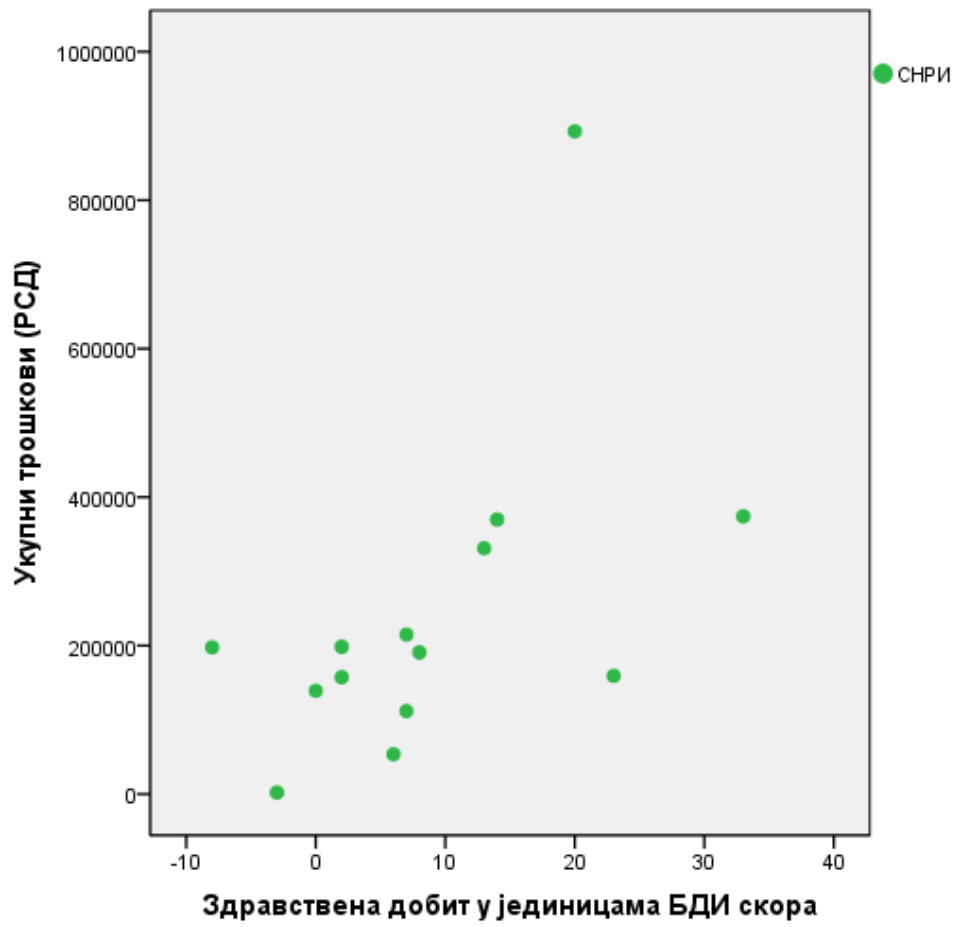
Докторска

дисертација

Докторска

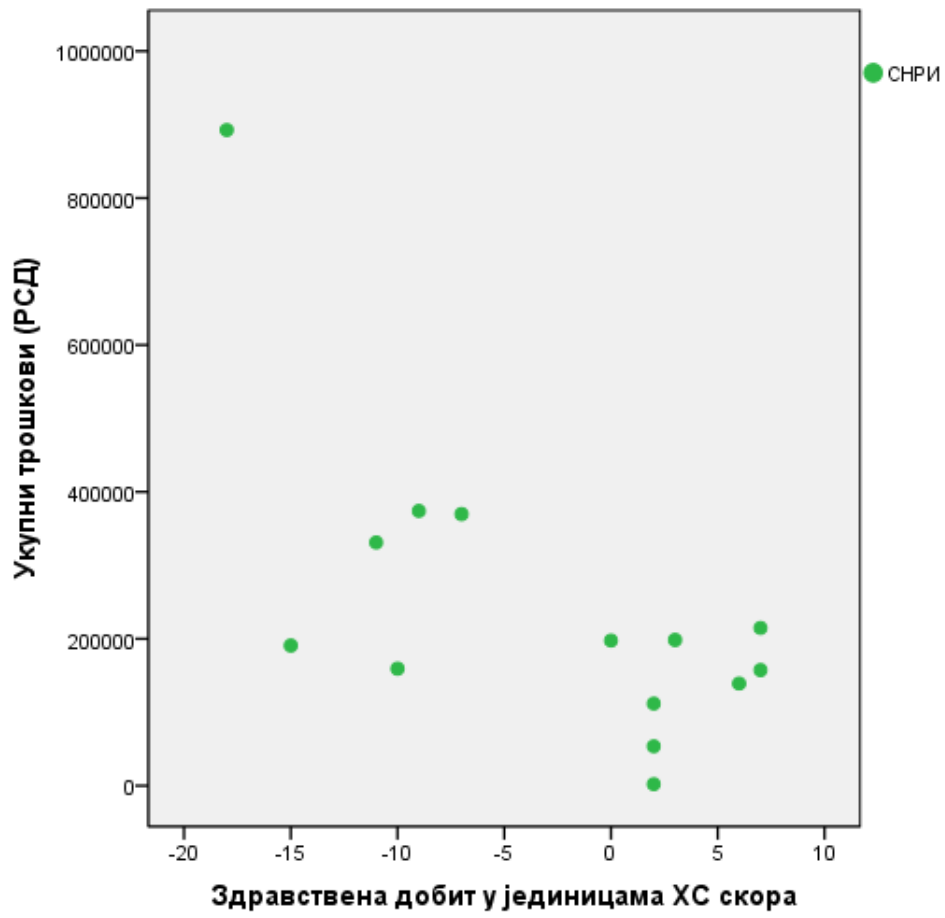


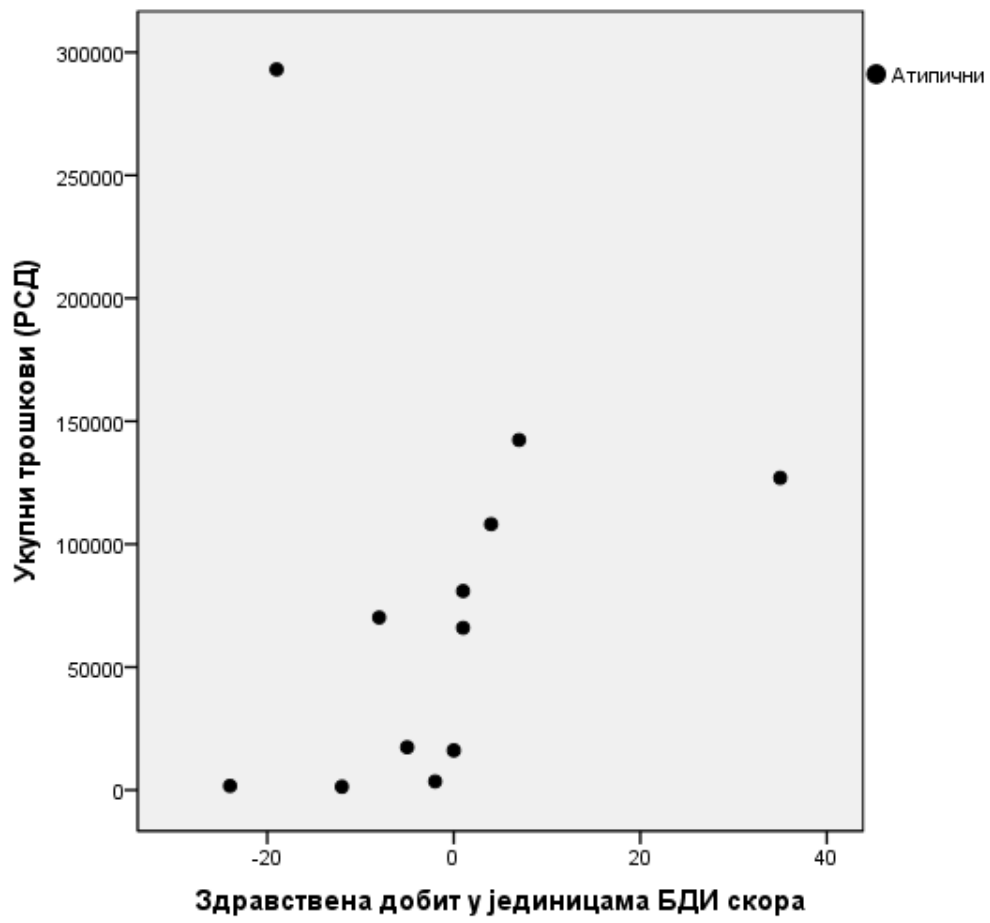
дисертација

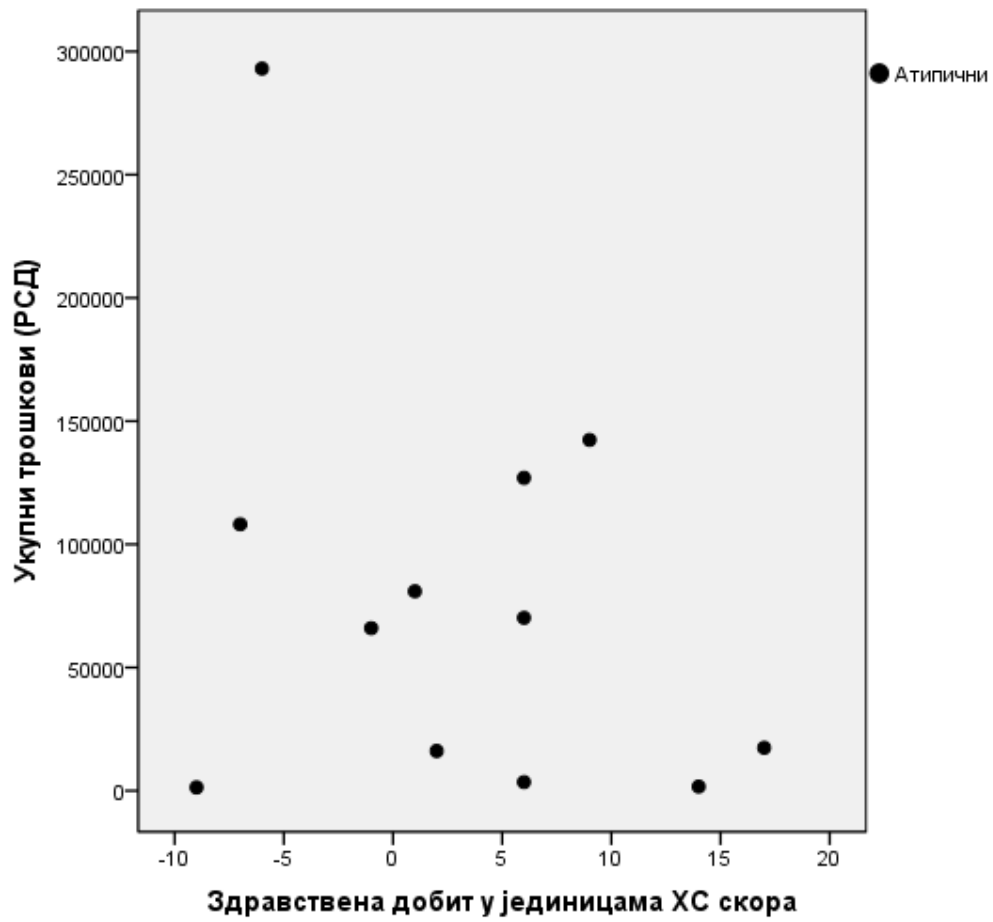


дисертација

Докторска







5.6 Економске последице лечења депресије из друштвене перспективе

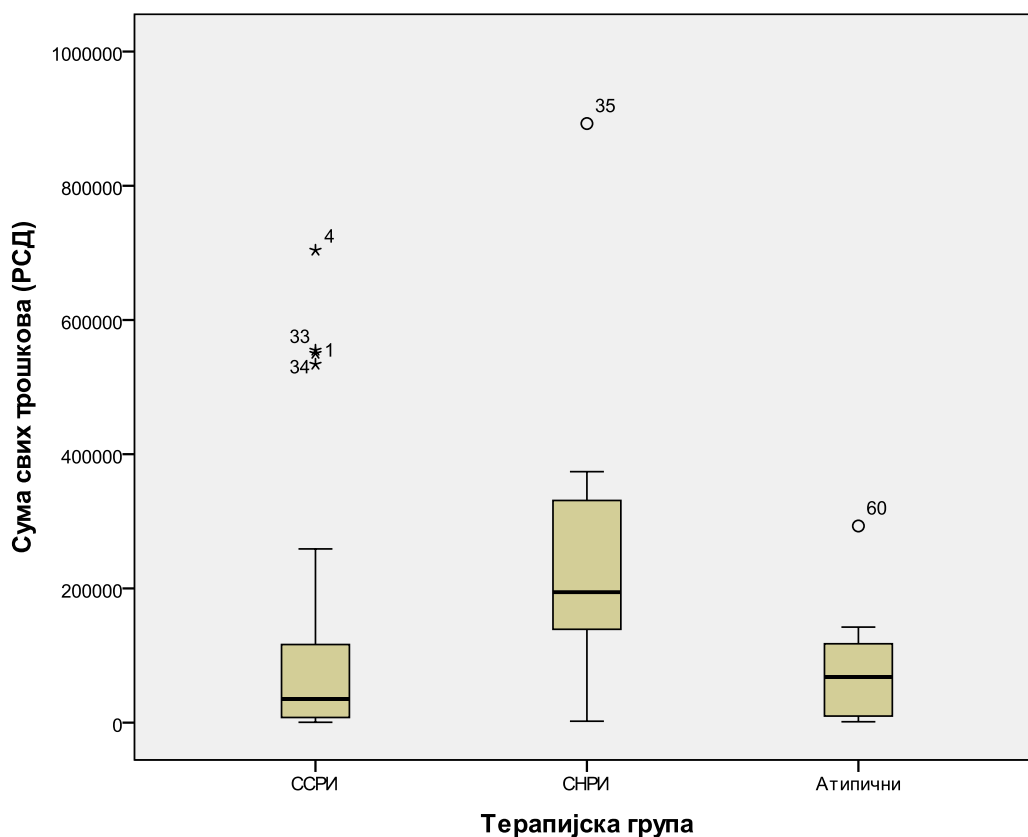
Табела 17. Просечне вредности и сума свих трошкова за целокупни период лечења на нивоу целог узорка и у све три кохорте засебно

Сума свих трошкова (РСД)	X±СД		сума
ССРИ	116964,46±185844,94	C ² =10,255; p=0,006*	3976791,74
СНРИ	242344,74±216055,08		3392826,29
Атипични	77308,60±84561,49		927703,23
Укупно	138288,69±185807,01		8297321,26

X, средња вредност ; СД, стандардна девијација ; ССРИ , селективни инхи- битори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина ; атипични, атипични антидепресиви; *, статистички значајна разлика- $p \leq 0,05$

Целокупна терапија 60 депресивних пацијената коштала је 8297321,26 РСД (просечно по једном пацијенту 138288,69). У просеку је најскупља терапија СНРИ, а та разлика између ове три терапијске групе је статистички значајна (C²=10,255; p=0,006) (табела 17, графикон 13).

Графикон 13. Просечне вредности укупних трошкова лечења пацијената према терапијској групи



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

Табела 18. Просечни амбулантни трошкови терапије депресивних пацијената све три терапијске кохорте

Амбулантни трошкови (РСД)	Х±СД		сума
ССРИ	6731,20±4233,34		161548,75
СНРИ	10029,08±6554,61	$C^2=1,796;$ $p=0,407$	130378,08
Атипични	6596,07±4672,73		59364,66
Укупно	7636,77±5177,40		351291,49

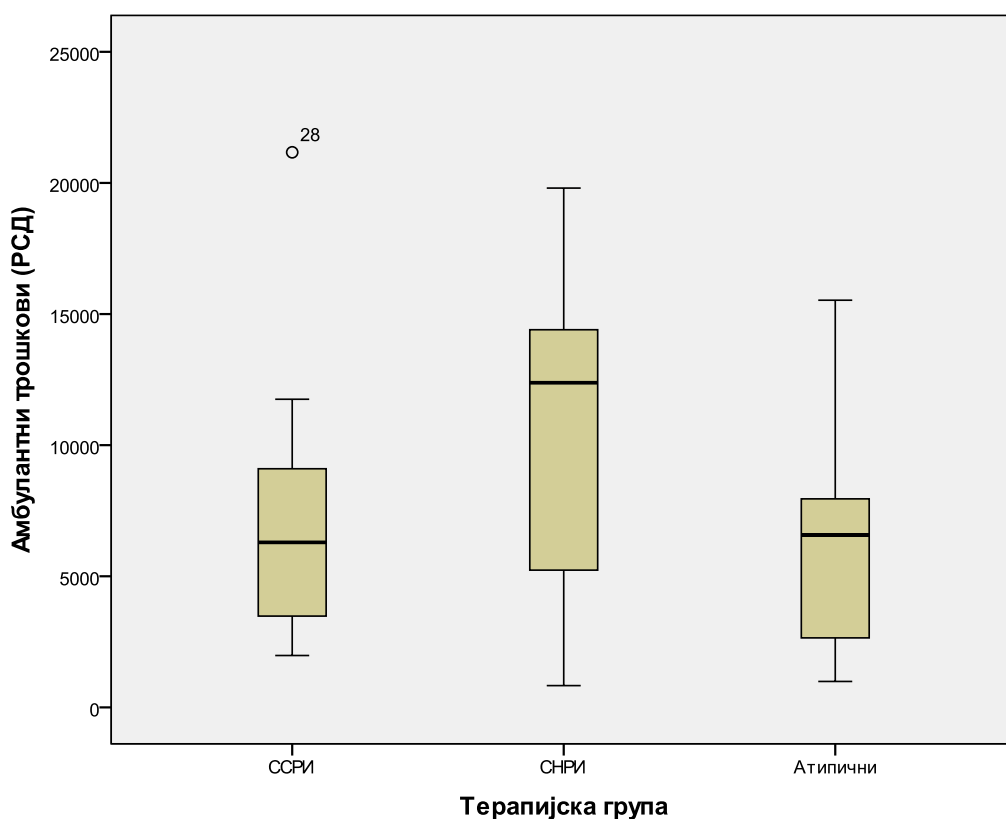
Х, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

Не постоји статистички значајна разлика између амбулантних трошкова, али је највећи трошак код пацијената лечених СНРИ (10029,08±6554,61 РСД) (табела 18, графикон 14).

дисертација

Докторска

Графикон 14. Амбулантни трошкови терапије депресивних пацијената све три терапијске кохорте



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

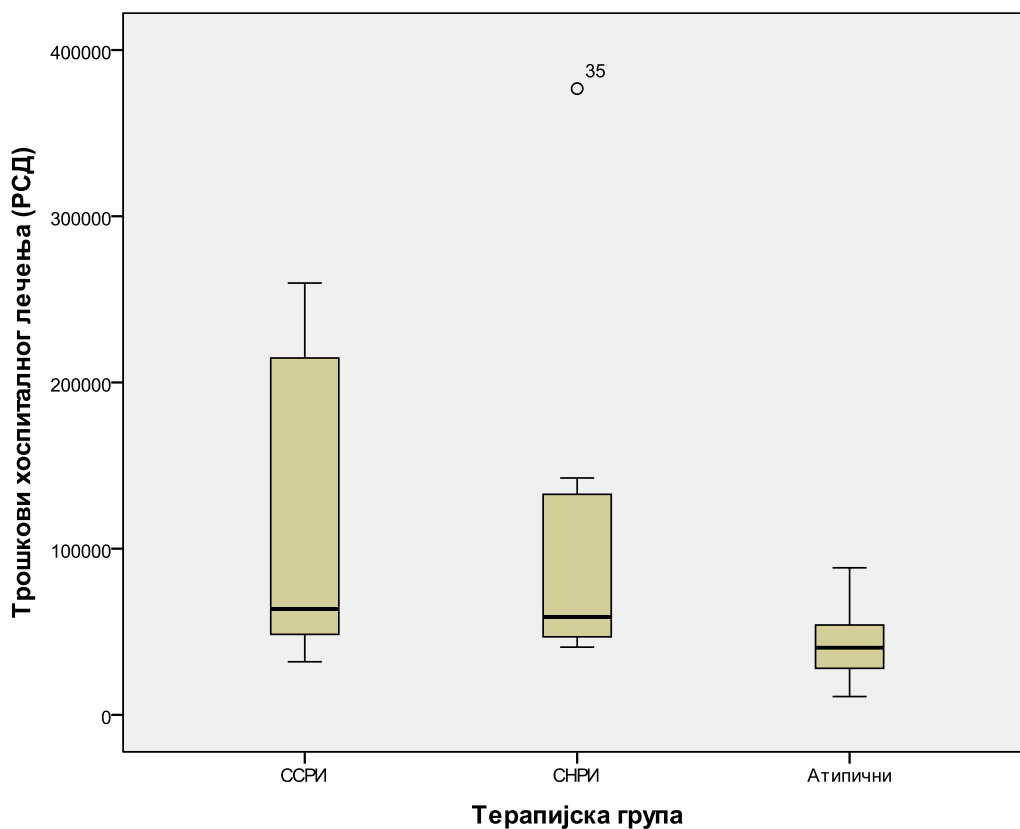
Табела 19. Просечни трошкови хоспиталног лечења

Трошкови хоспиталног лечења (РСД)	$X \pm SD$		сума
ССРИ	121195,56 \pm 94872,75		1333151,1 7
СНРИ	100886,52 \pm 94885,66	$C^2=5,812;$ $p=0,055$	1210638,2 4
Атипични	43437,17 \pm 25245,52		304060,20
Укупно	94928,32 \pm 86988,62		2847849,6 1

X , средња вредност; SD , стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије-динар.

Између трошкова хоспиталног лечења такође не постоји статистички значајна разлика између ове три терапијске групе, али за разлику од амбулантних трошкова, који су највећи код терапије СНРИ, просечни трошкови хоспиталног лечења су највећи код ССРИ (табела 19, графикон 15).

Графикон 15. Трошкови хоспиталног лечења



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

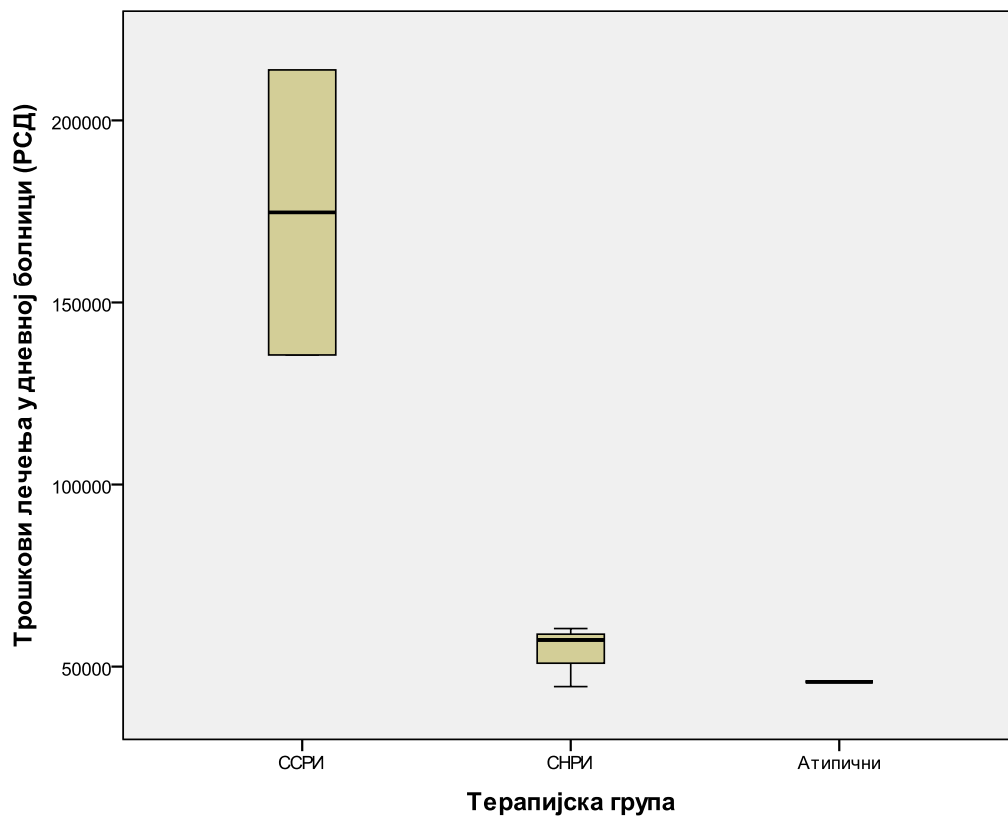
Табела 20. Просечни трошкови лечења у дневној болници

Трошкови дневне болнице (РСД)	$X \pm SD$		сума
ССРИ	174722,97 \pm 55350,22		349445,9
СНРИ	54108,68 \pm 8454,97	$C^2=3,524;$ $p=0,172$	3 162326,0
Атипични	45836,65 \pm 0,00		3 45836,65
Укупно	92934,77 \pm 68302,07		1 557608,6

X, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

Просечни трошкови лечења у дневној болници су, такође, највећи код ССРИ али ова разлика између група није статистички значајна (табела 20, графикон 16).

Графикон 16. Трошкови лечења у дневној болници



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

Табела 21. Укупни директни трошкови (амбулантни+хоспитални+дневна болница)

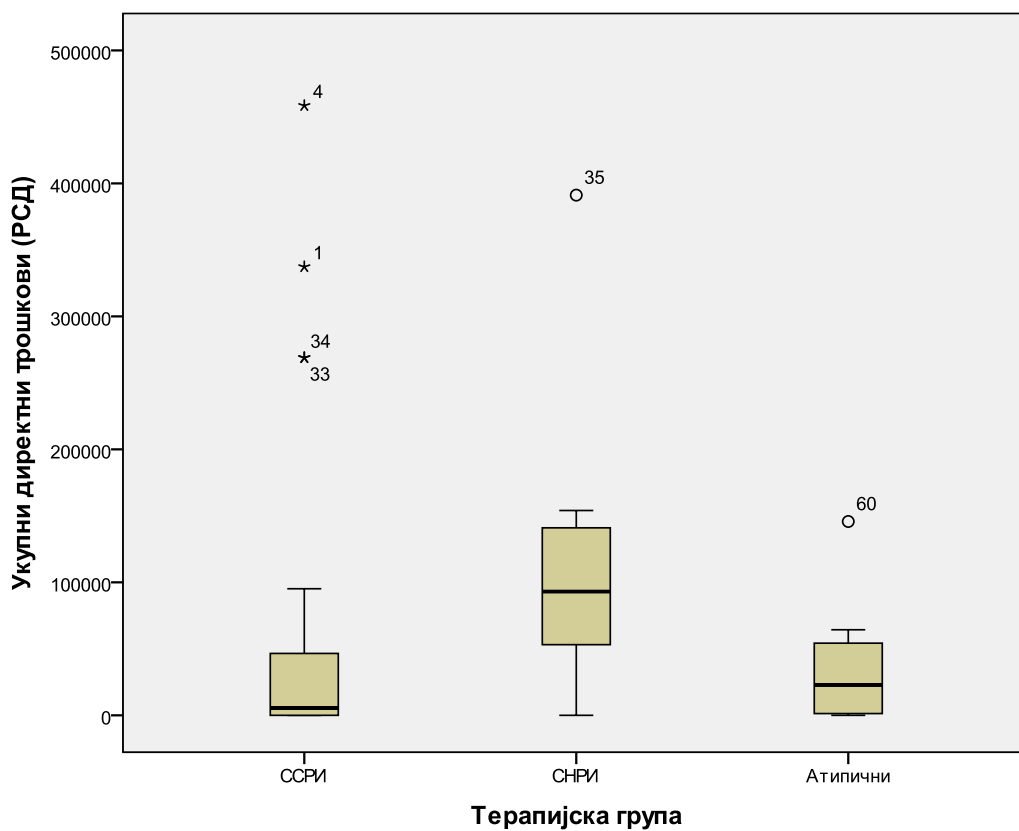
Укупни директни трошкови (РСД)	$X \pm SD$		сума
ССРИ	54239,58 \pm 109687,51		1844145,85
СНРИ	107381,60 \pm 95271,10	$C^2=10,849$; $p=0,004^*$	1503342,35
Атипични	34105,13 \pm 42409,66		409261,51
Укупно	62612,49 \pm 98721,48		3756749,71

X, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар; *, статистички значајна разлика- $p \leq 0,05$.

Ако погледамо укупне директне трошкове, постоји статистички значајна разлика између ове три терапијске опције ($C^2=10,849$;

$p=0,004$). Највећи су код пацијената лечених СНРИ (табела 21, графикон 17).

Графикон 17. Укупни директни трошкови



ССРИ , селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије

Табела 22. Трошкови због изгубљене продуктивности

Изгубљена продуктивност (РСД)	$X \pm SD$	сума
ССРИ	45430,60 \pm 83734,60	1544640,44
СНРИ	118726,25 \pm 129292,99	1662167,43
Атипични	32779,64 \pm 39785,74	393355,64
Укупно	60002,73 \pm 94823,56	3600163,51

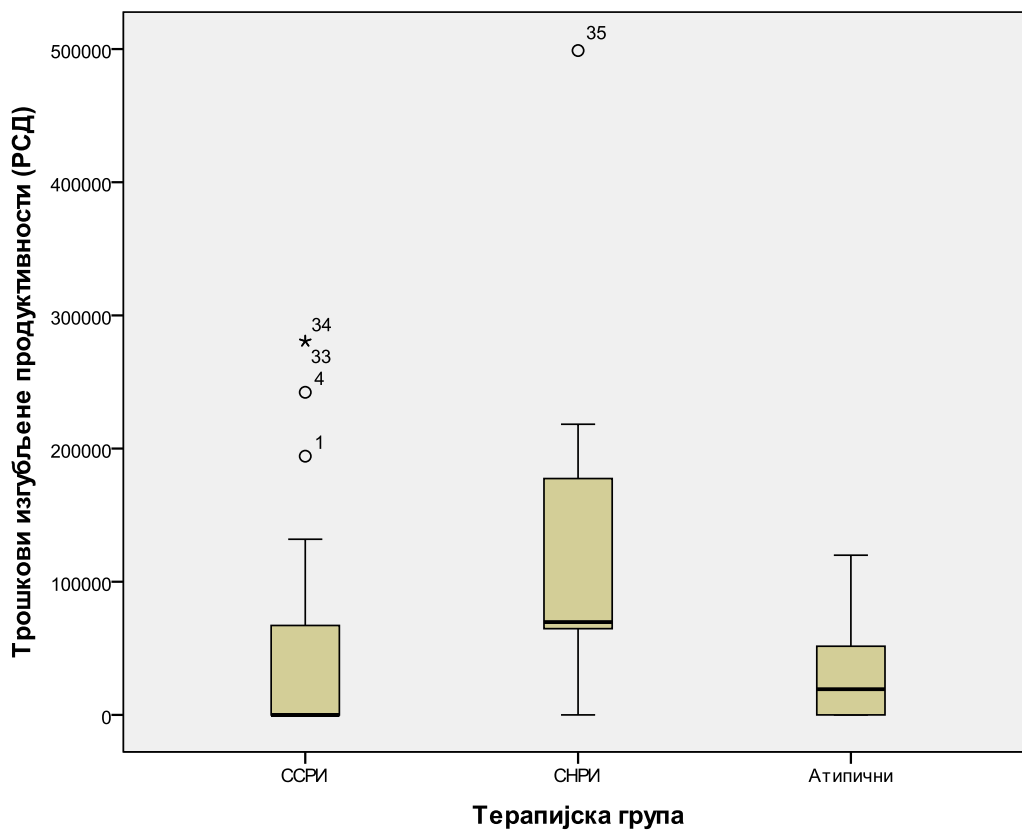
$C^2=9,995$;
 $p=0,007^*$

X, средња вредност; SD, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви;

РСД, валута Републике Србије- динар; *, статистички значајна разлика- $p \leq 0,05$

Просечни трошкови због изгубљене продуктивности највећи су у кохорти која је лечена СНРИ ($C2=9,995$; $p=0,007$) (табела 22, графикон 18).

Графикон 18. Трошкови због изгубљене продуктивности



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

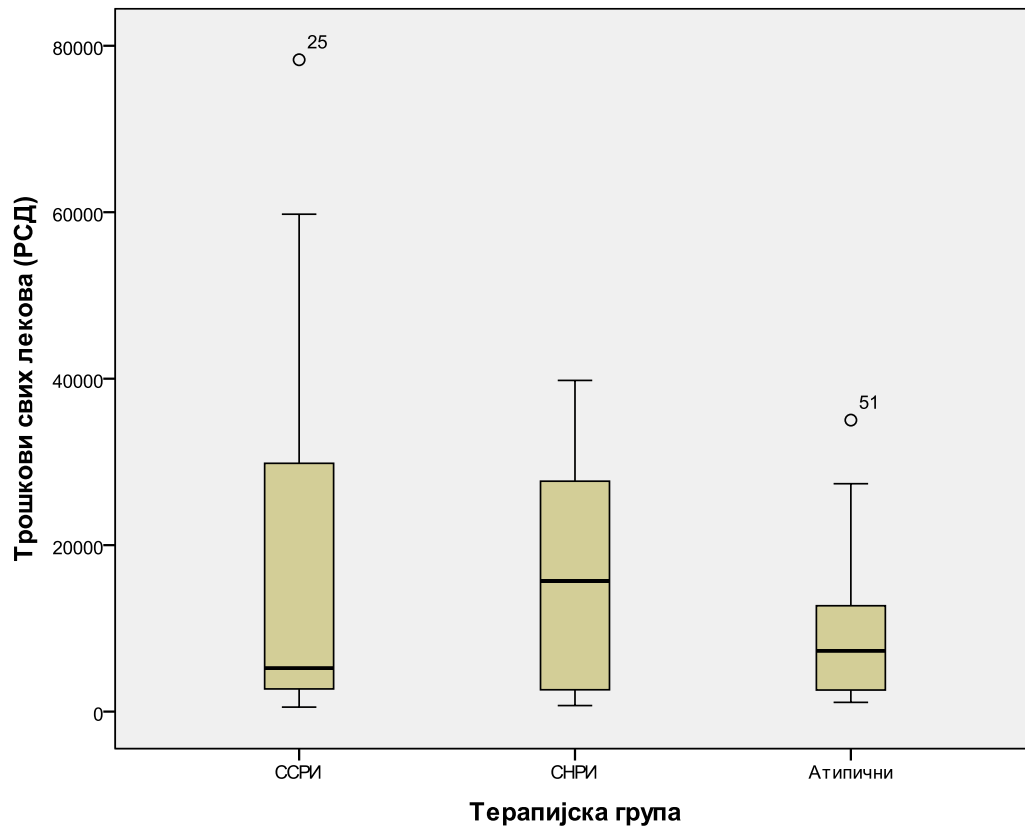
Табела 23. Трошкови свих потрошених лекова

Трошкови свих потрошених лекова (РСД)	$\bar{X} \pm \text{СД}$		Сума
ССРИ	17294,28±20751, 82	$C^2=0,43$ 5; $p=0,805$	588005,45
СНРИ	16236,89±13690, 19		227316,51
Атипични	10423,84±10643, 36		125086,08
Укупно	15673,47±17301, 90		940408,04

\bar{X} , средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

Укупни трошкови свих потрошених лекова у просеку су највећи у групи пацијената лечених ССРИ, али ова разлика није статистички значајна (табела 23, графикон 19). Укупно је у терапији свих депресивних пацијената потрошено само на лекове нешто мање од милион динара.

Графикон 19. Трошкови свих потрошених лекова



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

Табела 24. Зарада на дан по становнику

Зарада на дан по становнику (РСД)	X±СД	сума
ССРИ		81549,34
СНРИ	2398,51±0,0	33579,14
Атипични	0	28782,12
Укупно		143910,60

X, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

Просечна зарада сваког пацијента на дан требало је да буде **2398,51 РСД** (табела 24), док је просечна годишња зарада у току 2010. године требало да буде **633 207,00 РСД** (табела 25).

Табела 25. Просечна бруто годишња зарада по становнику

Просечна бруто годишња зарада по становнику (РСД)	X±СД	сума
ССРИ		21529038,00
СНРИ	633207,00±0,0	8864898,00
Атипични	0	7598484,00
Укупно		37992420,00

X, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања

серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви;
РСД, валута Републике Србије- динар

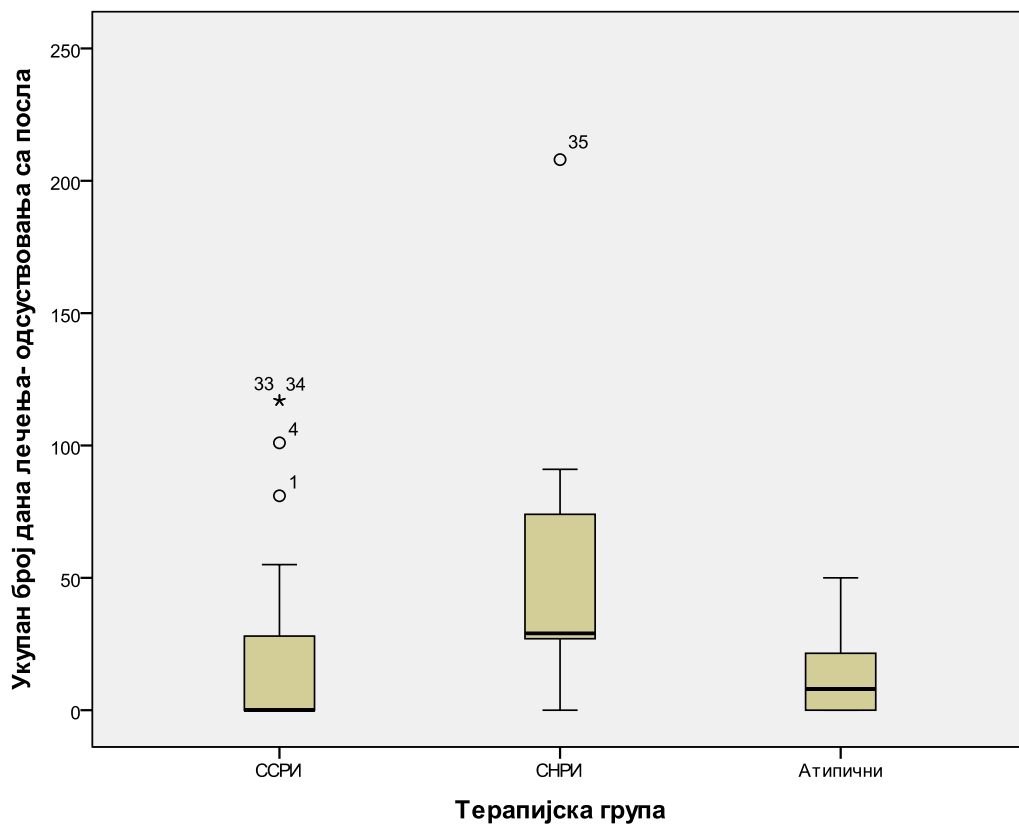
Табела 26. Укупна број дана лечења- одсуствовања са посла

Укупна број дана лечења- одсуствовања са посла	$X \pm SD$		сума
ССРИ	18,94 \pm 34,911	$\chi^2=9,995$; $p=0,007^*$	644
СНРИ	49,50 \pm 44,317		693
Атипични	13,67 \pm 16,588		164
Укупно	25,02 \pm 39,534		1501

X, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; *, статистички значајна разлика- $p \leq 0,05$

Ако погледамо укупан број дана лечења, одсуствовања са посла, види- мо да је најдуже лечење и одсуствовање са посла било код пацијената лече- них СНРИ (49,50 \pm 44,317 дана), а та разлика је статистички значајна у одно- су на друге две терапијске опције (табела 26, графикон 20).

Графикон 20. Укупна број дана лечења- одсуствовања са посла



Докторска

дисертација

ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви

Табела 27. Укупна број дана хоспиталног лечења- стационар

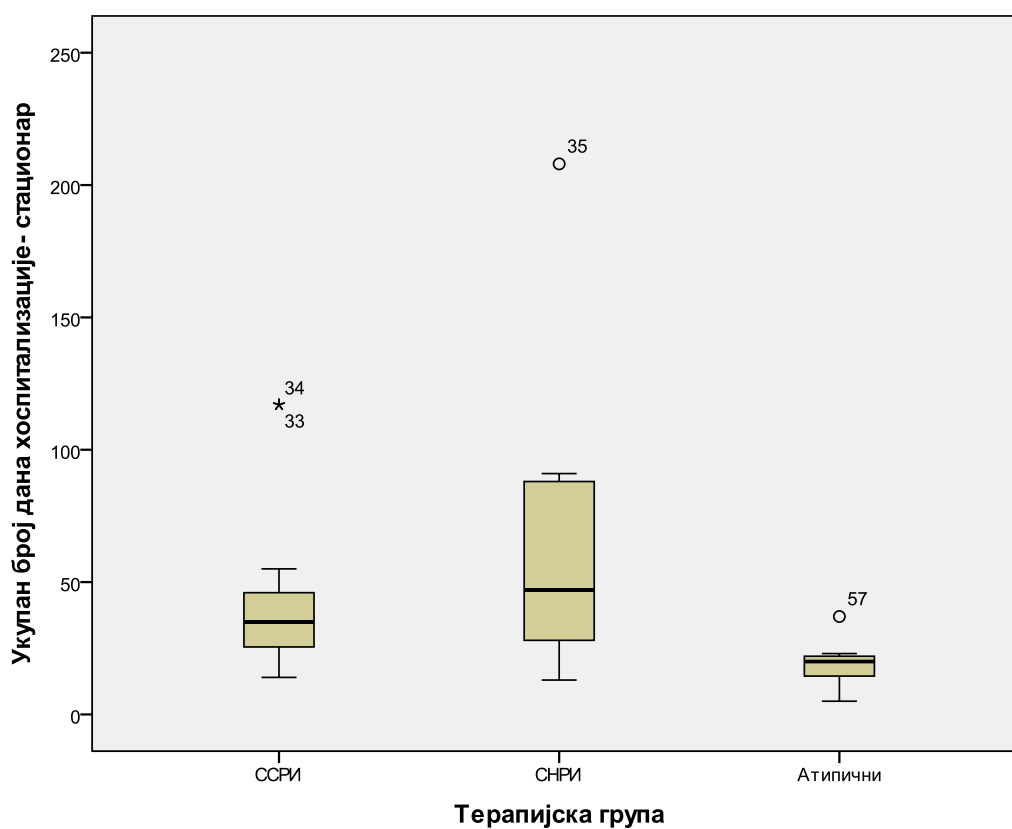
Укупна стационар	број дана	лечења-	$\bar{X} \pm \text{СД}$	сума
ССРИ			46,45±35,5 22	511
СНРИ			67,33±59,9 50	606
Атипични			19,29±10,0 45	135
Укупно			46,37±44,6 29	125 2

$C^2=7,251;$
 $p=0,027^*$

\bar{X} , средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; *, статистички значајна разлика- $p \leq 0,05$

Укупна број дана хоспиталног лечења, у стационару, највећи је код пацијената лечених СНРИ, и та разлика је статистички значајна (табела 27, графикон 21). У просеку је свако од ових депресивних пацијената био на стационарном лечењу око 47 дана

Графикон 21. Укупна број дана хоспиталног лечења- стационар



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви

Табела 28. Укупна број хоспитализација- стационар

Укупна број хоспитализација- стационар	$X \pm \text{СД}$	сума
ССРИ	$2,27 \pm 1,90$ 2	25
СНРИ	$3,44 \pm 2,55$ 5	31
Атипични	$1,43 \pm 0,53$ 5	10
Укупно	$2,44 \pm 2,02$ 5	66

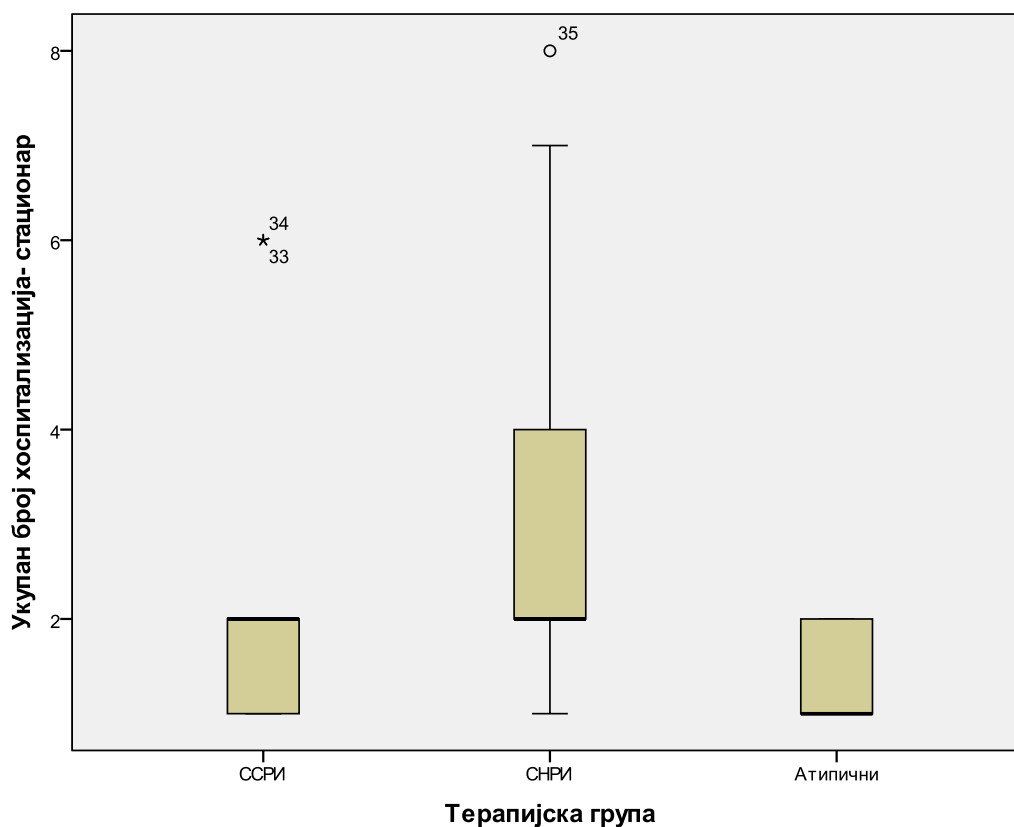
$C^2=3,920;$
 $p=0,141$

X, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви

Укупна број хоспитализација, у стационару, највећи је код пацијената лечених СНРИ, и та разлика није статистички значајна (табела 28, графикон 22). У просеку је свако од ових депресивних пацијената био на стационарном лечењу око 2,5 пута.

Графикон 22. Укупна број хоспитализација- стационар

дисертација



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви

Табела 29. Укупна број дана хоспитализације- дневна болница

Укупна број дана хоспитализације- дневна болница	Х±СД	сума
--	------	------

дисертација

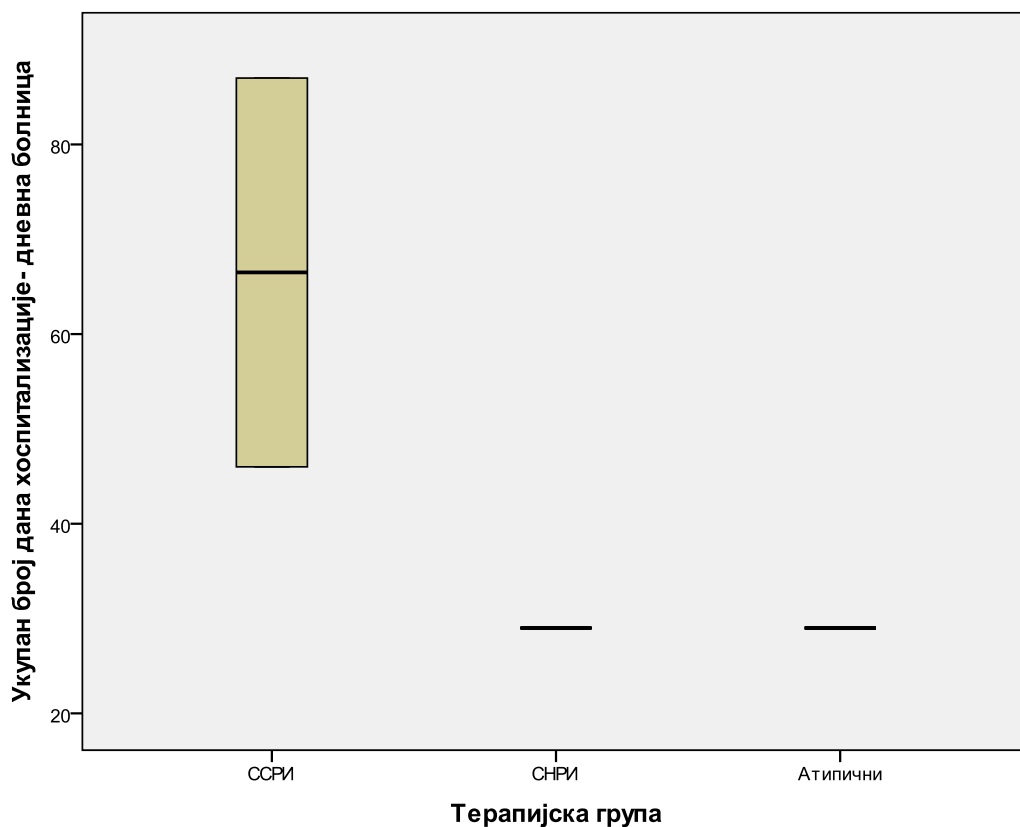
Докторска

ССРИ	66,50±28,9 91	C ² =4,8; p=0,09 1	133
СНРИ	29,00±0,00 0		87
Атипични	29,00±0,00 0		29
Укупно	41,50±23,3 05		249

X, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви

Укупна број дана хоспитализације, у дневној болници, био је у терапијској групи на ССРИ, а разлика није статистички значајна (табела 29, графикон 23). Свако од пацијената је провео око 42 дана у дневној болници.

Графикон 23. Укупна број дана хоспитализације- дневна болница



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви

Табела 30. Укупна број хоспитализација- дневна болница

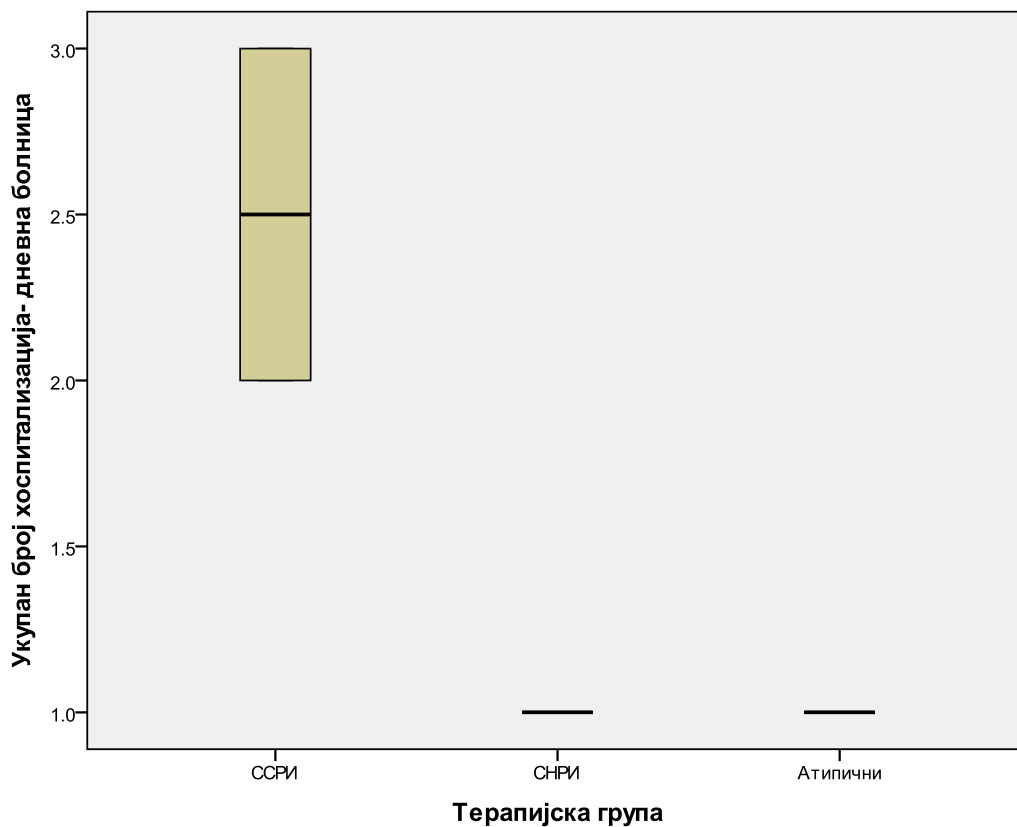
Укупна болница	број хоспитализација- дневна	Х±СД	сума
ССРИ		2,50±0,70 7	5
СНРИ		1,00±0,00 0	3
Атипични		1,00±0,00 0	1
Укупно		1,50±0,83 7	9

C²=4,8;
p=0,091

Х, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви

Укупна број хоспитализација, у дневној болници, највећи је код пацијената лечених ССРИ, али разлика није значајна (табела 30,графикон 24). У просеку је свако од пацијената био око 1,5 пута у дневној болници.

Графикон 24. Укупна број хоспитализација- дневна болница



ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви

Табела 31. Сви трошкови (РСД)

	ССРИ	СНРИ	Атипични	Укупно
Амулантни трошкови				
Х±С	6731,20±4233,34	10029,08±6554,61	6596,07±4672,73	7636,77±5177,40
Д				
сума	161548,75	130378,08	59364,66	351291,49
Трошкови хоспиталног лечења				
Х±С	121195,56±94872,75	100886,52±94885,66	43437,17±25245,52	94928,32±86988,62
Д				
сума	1333151,17	1210638,24	304060,20	2847849,61
Трошкови дневне болнице				
Х±С	174722,97±55350,22	54108,68±8454,97	45836,65±0,00	92934,77±68302,07
Д				
сума	349445,93	162326,03	45836,65	557608,61
Укупни директни трошкови				
Х±С	54239,58±109687,51	107381,60±95271,10	34105,13±42409,66	62612,49±98721,48
Д				
сума	1844145,85	1503342,35	409261,51	3756749,71
Изгубљена продуктивност				
Х±С	45430,60±83734,60	118726,25±129292,99	32779,64±39785,74	60002,73±94823,56
Д				
сума	1544640,44	1662167,43	393355,64	3600163,51
Трошкови свих потрошених лекова				
Х±С	17294,28±20751,82	16236,89±13690,19	10423,84±10643,36	15673,47±17301,90
Д				
сума	588005,45	227316,51	125086,08	940408,04
Сума свих трошкова				
Х±С	116964,46±185844,94	242344,74±216055,08	77308,60±84561,49	138288,69±185807,01
Д				
сума	3976791,74	3392826,29	927703,23	8297321,26

Х, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; атипични, атипични антидепресиви; РСД, валута Републике Србије- динар

У табели 31 приказани су сви трошкови збирно, док су у табели 32 приказани јединични волумени услуга

Табела 32. Јединични волумен услуга

	ССРИ	СНРИ	Атипични	Укупно
Укупна број дана лечења-одсуствовања са посла				
Х±С	18,94±34,911	49,50±44,317	13,67±16,588	25,02±39,534
Д				
сума	644	693	164	1501
Укупна број дана хоспиталног лечења-стационар				
Х±С	46,45±35,522	67,33±59,950	19,29±10,045	46,37±44,629
Д				
сума	511	606	135	1252
Укупна број хоспитализација-стационар				
Х±С	2,27±1,902	3,44±2,555	1,43±0,535	2,44±2,025
Д				
сума	25	31	10	66
Укупна број дана хоспитализације-дневна болница				
Х±С	66,50±28,991	29,00±0,000	29,00±0,000	41,50±23,305
Д				
сума	133	87	29	249
Укупна број хоспитализације-дневна болница				
Х±С	2,50±0,707	1,00±0,000	1,00±0,000	1,50±0,837
Д				
сума	5	3	1	9

Просечно трајање праћења пацијената од уласка у студију у данима				
Х±С	221,18±228,435	341,43±265,528	165,08±192,435	50,97±11,588
Д				
опсе	36-582	37-653	42-580	36-653
г				

Х, средња вредност; СД, стандардна девијација; ССРИ, селективни инхибитори преузимања серотонина; СНРИ, инхибитори преузимања серотонина и норадреналина; Атипични, атипични антидепресиви

6. ДИСКУСИЈА

6.1 Однос клиничког одговора и скорова квалитета живота

Због изразите важности осврта на депресију као водећу клиничку пре-зентацију психијатријског морбидитета, високе преваленце у општој популацији и често хроничног тока, проценили смо однос клиничког одговора и скорова квалитета живота. Домен који је значајно повезан са појавом депресивности односи се на лошију перцепцију болести од стране пацијената. Значај који пацијент приписује болести је сложена појава, јер зависи од многих чинилаца од којих бисмо могли издвојити: обележја личности, тежину обољења, социокултурни контекст, коморбидитет, функционалну оспособљеност, економски статус и социјалну подршку. Самопроцена оболеле особе према наведеним чиниоцима формира одређени став према болести. Код особа које су оболеле од депресије постоји изразито значајна разлика у свим доменима квалитета живота у односу на здраве особе. То подразумева да код депресивних пацијената постоји значајан пад квалитета живота, нарочито у погледу психичког и физичког здравља. У многим студијама је доказано да ако је 100% потпуно задовољство квалитетом живота, депресивни пацијенти су задовољни само 36%, што је процентуално врло ниско. Такође, доказано је да тежина депресије има знатно већи утицај на смањење задовољства сопственим квалитетом живота у свим доменима у поређењу са лакшим облицима. (45).

У студији смо анализирали 60 пацијената. Просечно трајање лечења свих депресивних пацијената трајало је 50,97 дана. Праћени су у три временска пресека (нулта, трећа и осма недеља), четврти пресек (четрнаеста недеља) смо искључили због великог броја недостајућих података. Пацијенте смо сврстали у три кохорте према хемијској групи главног антидепресива ССРИ, СНРИ и Атипични.

Због великог броја недостајућих података и малог броја пацијената одустали смо од праћења трицикличних антидепресива. Анализом смо пока- зали да је највећи број пацијената на нивоу целог узорка био у шестој деце- нији живота (24 или 40%) , што је статистички значајније него у другим добним групама. Приликом сваке клиничке посете пацијент је попуњавао одговарајуће психијатријске скале процене. За квантификовање депресивне симптоматологије употребљавали смо Хамилтонову скалу за процену депре- сивности. Редуковање иницијалног скорa за 50% од почетне вредности 22 и више указује да је примењена терапија дала позитиван одговор, а пад иници- јалног скорa на 7 и мање указује да је дошло до ремисије текуће депресивне епизоде. На основу Хамилтонове скале, као најчешће коришћеног инструме- нта праћења клиничке ефикасности антидепресивне терапије, пратили смо резултате клиничког одговора. Добијени резултати указују да је највећа про- сечна вредност скорa на Хамилтоновој скали на нивоу целог узорка била пре почетка третмана антидепресивима, док је у осмој недељи била најмања, што представља статистички значајну разлику између три временска пресека које смо пратили. Такође, у све три кохорте са увођењем терапије па све до осме недеље дошло је до смањења пацијената са најтежим формама депресије, те поновним скоровањем на скали одређени број пацијената је ушао у ремиси- ју. Ако добијене резултате упоредимо са моделом временског хоризонта, видимо да се побољшање догађа у акутној фази која траје 6-8 недеља и да се поклапа са доказима већине клиничких студија , где пацијенти улазе у ремисију (период без депресивних симптома) у зависности од адекватног избора и титрације лека. На основу скорa Хамилтонове скале мерили смо дане без депресије (ДФД) и уколико је скор ≥ 22 постоји недостатак у ДФД, а уколико је скор ≤ 7 проценили смо као ДФД.

Највише ДФД према Хамилто- новој скали је у СНРИ групи , али нема статистички значајних разлика у односу на терапијску групу лекова.У групи ССРИ нађена је статистички значајна разлика у броју пацијената у прва два временска пресека, која није нађена у трећем временском пресеку.

Слични су резултати и у СНРИ кохорти где је разлика уочена само на почетку третмана. У нашем истраживању коришћена је и Бекова скала за процену депресивности где такође редуковање иницијалног скорa за 50% од почетне вредности 22 и више указује да је примењена терапија дала позитиван одговор, а пад иницијалног скорa на 8 и мање указује да је дошло до ремисије текуће депресивне епизоде. Добијени резултати клиничког одговора указују на идентичне исходе добијене мерењем на Хамилтоновој скали. Просечне вредности квалитета живота мерили смо упитником о квалитету уживања и задовољства у животу. Према многим сматра се да овај упитник поседује прихватљиве психометријске карактеристике и,што је најважније, адекватно реагује на промене у одговору на психолошки и фармаколошки третман. Квалитет живота кроз једну вредност упитника показао је да после увођења терапије побољшава квалитет живота како на нивоу целог узорка, тако и на нивоу све три кохорте и то има статистичку значајност.У сваком од три временска пресека не постоји статистички значајна разлика између средњих вредности скорa на нивоу кохорти. Добијене резултате запажамо код оба упитника о квалитету живота што указује да нема битних разлика у побољшању квалитета живота у односу на примењену врсту терапије и најбољи одговор добијамо у осмој недељи,што припада акутној фази праћења.

6.2 Однос клиничког одговора и трошкова лечења

Из перспективе ефикасности поставља се питање да ли са повећањем трошкова лечења добијамо бољи квалитет. Да би добили одговор на ово питање, изведена фармакоекономска анализа трошкова лечења антидепреси-вним лековима из групе ССРИ, СНРИ, атипични показала је да у просеку најскупља је терапија у групи СНРИ ($242344,74 \pm 216055,08$), што представља статистички значајну вредност ($C2=10,255$; $p=0,006$). Такође, ако погледамо укупне директне трошкове, постоји статистички значајна разлика између ове три терапијске опције ($C2=10,849$; $p=0,004$). Највећи су код пацијената лечених СНРИ. Просечни трошкови због изгубљене продуктивности највећи су у кохорти која је лечена СНРИ ($C2=9,995$; $p=0,007$). Ако погледамо укупан број дана лечења, одсуствовања са посла, видимо да је најдуже лечење и одсуствовање са посла било код пацијената лечених СНРИ ($49,50 \pm 44,317$ дана), а та разлика је статистички значајна у односу на друге две терапијске опције. Укупан број дана хоспиталног лечења, у стационару, највећи је код пацијената лечених СНРИ, и та разлика је статистички значајна. Упоредивши наше резултате трошкови-корисност, где је QALY Gained по особи за ССРИ ($11,77 \pm 8,296$ X \pm СД), за СНРИ ($8,93 \pm 8,419$ X \pm СД) и за атипичне ($12,54 \pm 7,560$ X \pm СД), при чему је интервал поверења 95%, добијамо инкрементални однос трошкова – ефикасности (ИЦЕР (РСД / QALY), за ССРИ (9937,507), СНРИ (27138,27) и за атипичне антидепресиве (6164,960), Све ово потврђује да је цена сваке године замењене за квалитет највећа код СНРИ, односно да је 1 QALY најјефтинији код пацијената лечених ССРИ антидепресивима и износи 44147,985 РСД. Наши резултати улазе у оквир вредности

стандарда које је дефинисао Канадски тим као такозвану В стратегију чији QALY кошта мање од 20000\$.(46).

Резултати трошкова лечења се разликују од земље до земље, тако у студији коју је спровео у Америци Malone 2007.год., упоређујући цитало- прам, есцитало прам, пароксетин, флуоксетин, сертралин и венлафаксин, суге- рише да је ИЦЕР најмањи код пацијената лечених венлафаксином (тј.СНРИ) 2073\$ и да је са овим леком највећи број пацијената постигао ремисију, што га на основу резултата, који су у супротности са нашим, фаворизује у односу на остале.(47).

Такођу у многим студијама венлафаксин има најбољи однос трошкови / корисност у односу на ССРИ и трицикличне антидепресиве. У недавној студији у Бразилу закључили су да између СНРИ, ССРИ и трицикличних антидепресива СНРИ имају најнижи трошак, а постижу највећи ефекат 78.1% наспрам 74% и 76.4%. Изводивши Монте Карло симулацију, дошли су до резултата да са увођењем овог лека имају у просеку 52.4% уштеду за сваку годину.(48).

У Великој Британији је, такође, однос трошкови/корисност најбољи за венлафаксин и износи 1285£ у поређењу са 1348£ за ССРИ и 1385£ за амитри- птилин, уз то најнижи трошак за ДФД, 21£ у односу на 26 и 32£.(49).

Идентично испитивање је спроведено и у Колумбији, где резултати показују, приликом упоређења истих група антидепресивних лекова као у Бразилу, да најнижу стопу трошкова/ефикасности има амитриптилин(1274\$), где је у поређењу са венлафаксином QALY јефтинији за 31595\$, међутим, за разлику, венлафаксин је упоређиван под ценом трговачког лека, који је знатно скупљи.(50).

Разматрајући наведене резултате, примећујемо да у економски развијеним земљама фаворизују венлафаксин (тј. СРИ), због најбржих ефеката које постиже приликом увођења депресивних пацијената у ремисију, најнижој цени по ДФД-у, што је сагласно са нашим резултатима.

Даље, упоређујући резултате хоспиталног лечења, примећујемо да су мање више резултати идентични и да је највећи трошак код пацијената лечених антидепресивима из ССРИ групе, што је у сагласности са нашим резултатима (табела 20.), где је трошак по леку приближно исти као у Колумбији, али знатно мањи него у Бразилу. Кључна разлика је у самој цени по дану хоспиталног лечења, која је нпр. у Бразилу 293\$, а у Колумбији 3.5 пута мања (81\$), док је у високо економски развијеним земљама нпр. у Америци, Великој Британији, Канади драстично скупља (8-15 пута). Још 1998. год. процењена сума директних и индиректних трошкова у САД је износила 65 милијарди \$, са тенденцијом раста из године у годину. (Greenberg i sar.). Ако упоредимо наше директне трошкове, који представљају суму амбулантних, хоспиталних и трошкова дневне болнице (3756749,71 РСД), са директним трошковима одраслог становништва оболелог од депресије у В. Британији (370 000 000£), где је укупан трошак одраслог становништва оболелог од депресије нешто више од 9 милијарди £ и трошак због изгубљене продуктивности 109.7 мил. £ (51).

Приметићемо да је код нас драстично јефтинији (3 600 163,51 РСД). Многа истраживања показују да трошкови хоспитализације износе 43-75% укупних трошкова и представља водећи показатељ потрошње, док трошкови лекова износе од 2% до 11%. (52).

дисертација

Докторска

7. ЗАКЉУЧАК

На основу извршених резултата истраживања, фармакоекономска анализа показала је да је најприхватљивији третман за пацијенте оболеле од депресије у Републици Србији лек из групе ССРИ антидепресива, најјефтинији је, јер се најмање потроши средстава по години коригованој за квалитет 44 147,985 РСД. Приликом испитивања квалитета живота пацијената оболелих од депресије, пацијенти показују највећу просечну вредност ХИ скорa на нивоу целог узорка пре почетка самог третмана антидепресивима, док је у осмој недељи најмањи, а ова разлика у ХС скору, БДИ, QLESQ и EQ-5D је статистички значајна између три временска пресека. Све ово указује да са увођењем антидепресива долази до клиничког побољшања депресије, али да у смислу ефикасности између њих нема битних разлика. Многи након овог временског интервала улазе у фазу ремисије, што се укупно одражава на побољшање квалитета живота. Израчунавање реалних трошкова на узорку болесника оболелих од депресије, који користе услуге здравственог система, представља најпоузданији метод за утврђивање здравственог буџета Републике Србије, овом врстом болесника старијих од 18. год. Посматрајући, стварни обим трошкова лечења пацијената оболелих од депресије, упоредив је са трошковима у другим европским земљама. Структура потрошње указује на уједначен допринос директних медицинских трошкова лечења и апсентизма-изгубљене продуктивности. За разлику од економски развијених земаља, где је главни показатељ укупног трошка хоспитално лечење, у нашој земљи респективни удео стационарних услуга у укупној вредности потрошње је значајно нижи. Разлог овоме можемо тражити у изразито нижој цени људског рада у услужном сектору у читавом региону Балкана и источне Европе. Здравствено-економска истраживања у домену клиничке психијатрије

и других обољења са значајним утицајем на здравствени буџет су вишеструко корисна.

Ова студија, као једна од пионирских студија овог типа у региону, заједно са сличним изведеним у будућности, помогла мудријој рационализацији и расподели ресурса намењених националном здравственом сектору. Надајмо се да ће допринос ове студије пружити подстицај даљој дисеминацији и истраживачком интересовању на пољу примењене здравствене економије у будућности.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Depresija, distimija, klinički vodič za primarnu z davstvenu zaštitu, RS, 2004. god
2. Gelder M, Gath D, Mayou R, Cowen P. Oxford textbook of psychiatry, 3rd rev ed. New York: Oxford University Press Inc, 1998.
3. Zilboorg G, Henry G W. A history of medical psychology. New York: W. W. Norton and Company, 1941.
4. G . E . Berrios , Melancholia and Depression During the 19 th Century : A Conceptual History: British Journal of Psychiatry (1988), 153, 298-304
5. Prof. Dr M. Munjiza ; Istorijski razvoj psihijatrije (istorija pristupa duševno poreme
6. enom čoveku). Beograd, 2006.
7. Michael Maes and Herbert Y . Meltzer ; The Serotonin Hypothesis of Major Depression, 2000.
8. Henning Tiemeier , M.D. ; H. Ruud van Tuijl, M.Sc.; Albert Hofman, M.D., Ph.D.; John Meijer, M.Sc.; Amanda J. Kiliaan, Ph.D.; Monique M.B. Breteler, M.D. , Ph . D ; Vitamin B12 , Folate , and Homocysteine in Depression: The Rotterdam Study, Am J Psychiatry 2002; 159: 2099-2101
9. ABRAHAM K. Notes on the Psycho-analytic Investigation and Treatment of Manic-depressive Insanity and Allied Conditions. In: Selected Papers of Karl Abraham, M.D. Basic Books, New York, 1953

10. BIBRING E . The Mechanism of Depression . In : Affective Disorders : Psychoanalytic Contributions to Their Study . P . Greenacre , editor. International Universities Press, New York, 1953
11. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010
12. American Psychiatric Association . Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder , Text Revision . 4th Edition . Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000
13. Spitz R . Anaclitic depression : An inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. Psychoanalytic Study of the Child. 1946;Vol 2:313-342.
14. Arianna Novati, 1 Viktor Roman , PhD,1 Timur Cetin,1 Roelina Hagewoud,1 Johan A . den Boer, PhD , MD ,2 Paul G.M. Luiten, PhD,1 and Peter Meerlo, PhD 1 Chronically Restricted Sleep Leads to Depression-Like Changes in Neurotransmitter Receptor Sensitivity and Neuroendocrine Stress Reactivity in Rats Sleep. 2008 November 1; 31(11): 1579–1585.
15. Hawton K., Salkovskis P.M., Kirk J., Clark D.M. (1989). Cognitive Behaviour Therapy for Psychiatric Problems . A Practical Guide . Oxford University Press.
16. [Guideline] Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders : a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. Nov 18 2008;149(10):725-33.
17. APA. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (3rd edition). American Psychiatric Association. 2011.
18. Prof. dr N. Ugrešić, Farmakoterapijski vodič 2005. Beograd, Agencija za lekove I medicinska sredstva Srbije 2005.
19. Prof. dr Slobodan M Janković, Priru
20. nik iz farmakologije I toksikologije , Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac 2009.

21. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining Medications to Enhance Depression Outcomes (CO-MED) : Acute and Long-Term Outcomes of a Single-Blind Randomized Study. Am J Psychiatry. Jul 2011;168(7):689-701

22. US Food and Drug Administration. Celexa (citalopram hydrobromide): Drug safety communication – abnormal heart rhythms associated with high doses. 2011

23. Celexa (citalopram hydrobromide) [package insert] . St. Louis , Missouri : Forest Pharmaceuticals, Inc; August, 2011

24. D. Smith , C. Dempster , J. Glanville, N. Freemantle, I. Anderson , Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis J Psychopharmacol August 1, 2009 23:708-713

25. [Sandro Pampallona, ScD; Paola Bollini, MD, DrPH; Giuseppe Tibaldi, MD; Bruce Kupelnick, MA; Carmine Munizza, MD](#) Combined Pharmacotherapy and Psychological Treatment for Depression Arch Gen Psychiatry . 2004 ; 61:714-719

26. Areán PA , Cook BL . Psychotherapy and combined psychotherapy / pharmacotherapy for late life depression. Biol Psychiatry. Aug 1 2002;52(3) : 293-303

27. Piquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Treatments for later-life depressive conditions : a meta – analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. Am J Psychiatry. Sep 2006;163(9):1493-501.

28. Mufson L, Fairbanks J. Interpersonal psychotherapy for depressed adolescents : a one – year naturalistic follow – up study . J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Sep 1996;35(9):1145-55.

29. [MOSER , Carolina Meira](#) ; [LOBATO , Maria Inês](#) and [BELMONTE-DE-ABREU, Paulo](#). Evidence of the effectiveness of

electroconvulsive therapy in the psychiatric practice . Rev . psiquiatr. Rio Gd. Sul 2005, vol.27, n.3, pp. 302-310

30. U.S. Food and Drug Administration , VNS Therapy System - P970003s050, Page Last Updated: 06/29/2009

31. M.D. Feldman, Phototherapy for the treatment of Seasonal Affective disorder, California Technology Assessment Forum, June 11, 2003.

32. Krogh J , Nordentoft M, Sterne JA, Lawlor DA . The effect of exercise in clinically depressed adults : systematic review and meta – analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. Apr 2011;72(4):529-38.

33. Zung W W , Richards CB, Short MJ : Self- rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. Arch Gen Psychiatry 1965,13: 508-515

34. Zung Self-Rating Depression Scale (Zung SDS) W. W. K. Zung Modified from: Rush J, et al, psychiatric Measures, APA, Washington, DC, 2000.

35. [S A Montgomery](#) and [M Asberg](#) A new depression scale designed to be sensitive to change. The British Journal of Psychiatry (1979) 134: 382-389

36. Bruno Fantino¹ and Nicholas Moore² The self-reported Montgomery-Åsberg depression rating scale is a useful evaluative tool in major depressive disorder BMC Psychiatry 2009, 9:26

37. Gretchen A. Brenes, Ph.D. Anxiety, Depression, and Quality of Life in Primary Care Patients Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2007; 9(6): 437–443.

38. [Endicott J](#), [Nee J](#), [Harrison W](#), [Blumenthal R](#). Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. [Psychopharmacol Bull.](#) 1993;29(2):321-6.

39. Mark Hyman Rapaport , M.D. ; Cathryn Clary , M.D. ; Rana Fayyad, Ph.D.; Jean Endicott, Ph. D. Quality-of-Life Impairment in Depressive and Anxiety Disorders *Am J Psychiatry* 2005;162:1171-1178. 10.1176/appi.ajp.162.6.1171
40. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. [Psychol Med.](#) 1998 May;28(3):551-8
41. Mark Zimmerman , MD , Diane Young, PhD, Iwona Chelminski, PhD, and Kristy Dalrymple, PhD How Can You Improve Quality Without Measuring Outcome? Getting From Here to There, Primary Psychiatry. 2010;17(7):46-53
42. LISA K. SHARP, PH.D., and MARTIN S. LIPSKY, M.D., Feinberg School of Medicine , Northwestern University , Chicago , Illinois , Screening for Depression Across the Lifespan : A Review of Measures for Use in Primary Care Settings, Am Fam Physician. 2002 Sep 15;66(6):1001-1009.
43. Ian Mc Dowell , Measuring Health , A Guide to Rating Scales and Questionnaires Third Edition, Feb 2006.
44. Dejana Savi
45. , Mihajlo Jakovljevi
46. , ESTIMATE OF CLINICAL OUTCOMES FROM THE PATIENT PERSPECTIVE IS IMPORTANT FOR CLINICAL DECISION MAKING, Medrat 2012, Vol. IV, No. 1, str. 47-49
47. Rockville, MD, Calculating the U.S. Population-based EQ-5D™ Index Score. Agency for Healthcare Research and Quality. August 2005.
48. [Shaw JW](#), [Johnson JA](#), [Coons SJ](#), US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. [Med Care.](#) 2005 Mar;43(3):203-20.

49. Olivera ZIKIĆ I sar. KVALITET ZIVOTA PACIJENATA OBOLELIH OD UNIPOLARNE DEPRESIJE , QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH UNIPOLAR DEPRESSION, Med Pr~gl2010;LXIII (1-2): 113-116. Novi Sad: januar-februar.

50. [Perlis RH](#), [Patrick A](#), [Smoller JW](#), [Wang PS](#). When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A cost-effectiveness analysis based on data from the STAR*D study. [Neuropsychopharmacology](#). 2009 Sep ;34(10):2227-36. Epub 2009 Jun 3.

51. Daniel C.Malone;A Budget-Impact and cost-efektiveness Model for second-line Treatment of Major Depression,Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy,Vol 13No 6,5-a.

52. Machado M , Iskedjian M , Ruiz I , Einarson TR .The impact of introducing serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors in the Brazilian national drug formulary: costeffectivenessand budget-impact analyses. [Pharmacoeconomics](#). 2007;25(11):979–90.

53. [Lenox-Smith A](#), [Conway P](#), [Knight C](#). Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK. [Pharmacoeconomics](#). 2004;22(5):311-9.

54. Machado M , Lopera M M , Diaz-Rojas J , Jaramillo L E, Einarson TR, The Universidad Nacional de Colombia Pharmacoeconomics Group. Pharma- coeconomics of antidepressants in moderate-to-severe depressive disorder in Colombia. [Rev Panam Salud Publica](#). 2008;24(4):2339.

55. [Christine M. Thomas](#), MSc [Stephen Morris](#) , PhD Cost of depression among adults in England in 2000 [The British Journal of Psychiatry](#) (2003) 183: 514-519

56. Patrizia Berto , Daniele D'Ilario , Pierfrancesco Ruffo , Roberto Di Virgilio , Fortunato Rizzo , Depression : cost – of -illness studies in the international literature , a review , [The Journal of Mental Health Policy and Economics](#) Volume 3, Issue 1, 2000. Pages: 3-10

57. Jerry L Halverson, MD ; Chief Editor : David Bienenfeld, MD ,
Depressi- on .emedicine. medscape.com /article/ 286759-clinical,23
May 2012
58. Gupta SK, Basic Principles of Clinical Research and Methodology,
Institute of Clinical Research India, New Delhi 2007.
59. Sarah Byford , David J Torgerson , James Raftery , Economic
Note Cost of illness studies, BMJ 2000;320:1335
60. Terapijske smernice za lecenje depresije , Nacionalni Vodic ,
Ministarstvo zdravlja Republike Srbije 2004.
61. Ivana Ilić, Ivona Milić i Mirjana Arandžević, PROCENA KVALITETA
ŽIVOTA - SADAŠNJI PRISTUPI, Acta Medica Medianae 2010,
Vol.49(4)
62. Prof. dr Dušica Lečić – Toševski I sar . NACIONALNI VODIČ
DOBRE PRAKSE ZA LEČENJE DEPRESIJE,RS,2011.god.
63. Eržbet Ač-Nikolić, Sonja Čanković, Nataša Draganić, Ivana Radić,
ispitivanje validnosti i pouzdanosti WHOQOL - BREF upitnika za
populaciju starih u Vojvodini;UDC 316.728-053.9(497.113)

9. ПРИЛОГ

9.1 Упитници процене клиничког одговора на лечење

1)	Nisam tužan.	0
	Tužan sam.	1
	Tužan sam sve vreme i ne mogu da se otremem toga.	2
	Toliko sam tužan ili nesrećan da to ne mogu da podnesem.	3
2)	Nisam posebno obeshrabren u odnosu na budućnost.	0
	Obeshrabren sam u odnosu na budućnost.	1
	Osećam da nemam čemu da se nadam.	2
	Osećam da mi je budućnost beznađna i da stvari ne mogu da se poprave	3
3)	Ne osećam se promašeno.	0
	Osećam da sam promašio više nego prosečan čovek.	1
	Kad razmišljam o svom životu, sve što vidim mnoštvo je promašaja.	2
	Osećam da sam potpuno promašen čovek.	3
4)	Osećam zadovoljstvo u svemu kao i ranije.	0
	Ne uživam više u stvarima kao ranije.	1
	Više nema pravog zadovoljstva ni u čemu.	2
	Osećam nezadovoljstvo I dosadu u svemu.	3
5)	Ne osećam neku posebnu krivicu.	0
	Osećam krivicu dosta često.	1
	Uglavnom se osećam krivim.	2
	Osećam krivicu stalno.	3
6)	Ne osećam da sam kažnjen.	0
	Osećam da ću možda biti kažnjen.	1
	Očekujem da ću biti kažnjen.	2
	Osećam da sam kažnjen.	3
7)	Ne osećam da sam razočaran samim sobom.	0
	Razočaran sam samim sobom.	1
	Zgađen sam nad sobom.	2
	Mrzim samog sebe.	3
8)	Ne osećam da sam gori od drugih.	0
	Kritičan sam u odnosu na svoje slabosti i greške.	1
	Stalno krivim sebe zbog svojih grešaka.	2
	Krivim sebe zbog svega lošeg što se dogodi.	3
9)	Ne razmišljam da se ubijem.	0
	Razmišljam o samoubistvu, ali to ne bih učinio.	1
	Voleo bih da se ubijem.	2
	Ubio bih se da imam prilike da to učinim.	3
10)	Ne plačem češće nego obično.	0
	Plačem više nego ranije.	1
	Stalno plačem.	2
	Ranije sam mogao da plačem, ali sada više ne mogu iako osećam potrebu.	3
11)	Ne osećam da sam razdražljiviji nego obično.	0
	Razdražljiv sam i uznemirim se lakše nego pre.	1
	Neprekidno sam razdražen.	2
	Više me uopšte ne iritiraju stvari koje bi me ranije iritirale.	3

12)	Nisam izgubio interesovanje za druge ljude.	0
	Manje se interesujem za druge ljude nego ranije.	1
	Uglavnom sam izgubio interesovanje za druge ljude.	2
	Potpuno sam izgubio interesovanje za druge ljude.	3
13)	U stanju sam da donosim odluke kao i ranije.	0
	Odlazem donošenje odluka češće nego ranije.	1
	Imam većih poteškoća u donošenju odluka nego ranije.	2
	Uopšte više nisam u stanju da donosim odluke.	3
14)	Ne osećam da izgledam lošije nego pre.	0
	Zabrinut sam da izgledam staro ili neprivlačno.	1
	Osećam stalne promeneu svom spoljašnom izgledu koje me čine neprivlačnim.	2
	Verujem da sam ružan.	3
15)	Mogu da radim dobro kao i ranije.	0
	Moram da uložim poseban napor da bih nešto započeo.	1
	Moram da ulažem veoma mnogo napora da bih bilo šta uradio.	2
	Uopšte nisam u stanju da radim.	3
16)	Spavam dobro kao i obično.	0
	Ne spavam više tako dobro.	1
	Budim se sat-dva ranije nego obično i teško mi je da ponovo zaspim.	2
	Budim se nekoliko sati ranije nego obično i više nisam u stanju da zaspim.	3
17)	Ne zamaram se više nego obično.	0
	Lakše se zamaram nego ranije.	1
	Zamara me gotovo sve što radim.	2
	Suviše sam umoran da bih bilo šta radio.	3
18)	Apetit mi nije slabiji nego obično.	0
	Apetit mi više nije tako dobar kao pre.	1
	Imam vrlo slab apetit.	2
	Uopšte više nemam apetit.	3
19)	U poslednje vreme nisam izgubio mnogo na težini (ili uopšte nisam).	0
	Izgubio sam više od 2,5 kg.	1
	Izgubio sam više od 5 kg.	2
	Izgubio sam više od 7,5 kg.	3
20)	Ne brinem o svom zdravlju više nego obično.	0
	Zabrinjavaju me telesni simptomi kao što su razni bolovi, loše varenje, zatvor.	1
	Veoma me brine moje fizičko stanje, tako da mi je teško da mislim o drugim stvarima.	2
	Toliko me brine moje fizičko stanje da ni o čemu drugom ne razmišljam.	3
21)	Nisam primetio da se u poslednje vreme manje interesujem za seks.	0
	Manje sam zainteresovan za seks nego pre.	1
	Mnogo manje se interesujem za seks.	2
	Potpuno sam izgubio interesovanje za seks.	3

дисертација

PI Name: _____

Rater's Name: _____

PI Initials:

Rater's Initials:

дисертација

1..DEPRESIVNO

RASPOLOŽENJE(tuga,beznađe,bezpomoćnost,Bezvrednost)

- 1 Nije prisutno
- 2 Takva osećanja se izražavaju samo kad se postavi pitanja
- 3 Takva osećanja se verbalno izražavaju spontano
- 4 Ne ispoljava verbalno osećanja,tj.ispoljava ih kroz izraz lica,
 - Držanje,glas i plačljivost
- 4 Pacijent ispoljava spontano gotovo samo to stanje,kroz verbalnu

2. OSEĆANJE KRIVICE

- 0 Nije prisutno
 - 1 Samobrecavanje,oseća da je izneverio druge
 - 2 Ideje o krivici ili razmišljanje o grhovima ili greškama iz prošlosti
 - 3 Sadašnja bolest je kazna.Sumanutost krivice
 - 4 Čuje optužujuće ili izdajničke glasove i/ili doživljava zastrašujuće Vizuelne halucinacije

3.SUICID

- 0 Nije prisutno
- 1 Oseća da nije vredno živeti
- 2 Želja da je mrtav ili obuzetost mišlju o svojoj smrti
- 3 Suicidalne ideje ili suicidalni gestovi
- 4 Pokušaj samoubistva(oceniti ozbiljne pokušaje sa 4)

4.INSOMNIJA (rana)

- 0 Nema problema s uspavlivanjem
- 1 Žali se da ima povremeno problema s uspavlivanjem(npr.treba mu Više od pola sata)
- 2 Žali se da svake noći ima problema s uspavlivanjem

5.INSOMNIJA (srednja)

- 0 Nema teškoća
- 1 Pacijent se žali da ima nemiran san u toku noći
- 2 Budi se u toku noći-svako dizanje iz kreveta se ocenjuje sa 2 (osim ako to radi zbog mokrenja)

6.INSOMNIJA (kasna)

- 0 Nema teškoća
- 1 Rano buđenje ali se ponovo vraća u krevet
- 2 Ne može ponovo da zaspi ako ustane iz kreveta

7.RAD I AKTIVNOSTI

- 0 Nema teškoća
- 1 Misli i oseća da je umoran,slab ili nesposoban za bilo kakv rad
 - Aktivnost ili hobi
- 2 Gubitak interesovanja za rad,aktivnost ili hobi-bilo da je pacijent
 - Direktno o tome izvestio ili indirektno kroz odsutnost,neodlučnost
 - Ili oklevanje(oseća da mora da se prisili na rad ili aktivnost)
- 3 Smanjeno vreme provedeno u aktivnostima ili smanjenje
 - Produktivnosti.U bolnici ocenite sa 3 ako pacijent ne provede Barem tri sata dnevno u raznim aktivnostima(posao u bolnici Hobi),ne uključujući rad u odeljenju
- 4 Prestao da radi zbog sadašnje bolesti.U bolnici ocenite sa 4 ako
 - Pacijent nije angažovan u bilo kakvim aktivnostima osim na Odeljenju,ili pak ih ne može izvršiti bez pomoći.

157 Ham-D

8. RETARDIRANOST (usporenost mišljenja i govora,poremećaj

- Koncentracije,snížena motorna aktivnost)
- 1 Normalan govor i razmišljanje
- 2 Blaga usporenost za vreme intervjua

9.UZNEMIRENOST

- 1 Nije prisutna
- 2 Nemir
 - „Igranje“ sa rukama,kosom itd.
- 3 Šeta,ne može mirno da sedi
- 4 Krši ruke ,grize nokte,vuče kosu,grize usne

10.ANKSIJOSNOST-PSIHIČKA

- 0 Nema teškoća
- 1 Subjektivna napetost i razdražljivost
- 2 Zabrinutost za beznačajne stvari
- 3 Uplašenost izražena na licu ili kroz govor
- 4 Strahovi vidljivi bez ikakvih pitanja

11.ANKSIJOSNOST TELESNA

(fiziološki korelati anksioznosti kao:Gastrointestinalni:suva usta,gasovi,slabo varenje,dijarea,grčevi,podrigivanje, Kardiovaskularni:palpitacije,glavobolje Respiratorni:hiperventilacije,uzdisanje/ Učestalost mokrenja/Znojenje

- 0 Nije prisutno
- 1 Slabo izražena
- 2 Srednje izražena
- 3 Jako izražena
- 4 Onesposobljavajuća

12.TELESNI SIMPTOMI(gastrointestinalni)

- 0 Nisu prisutni
- 1 Gubitak apetita ali ishrana bez primoravanja Oseća punoću u stomaku
- 2 Teško jede ako ga osoblje na to ne primori Traži ili treba mu davati laksative ili lekove Za probavu ili za smanjivanje gastrointestin. Tegoba

13.TELESNI SIMPTOMI (opšti)

- 0 Nisu prisutni
- 1 Težina u ekstremitetima,kičme ili glave Bolovi u kostima,glavobolje ili bolovi Mišića

14.GENITALNI SIMPTOMI(npr.simptomi

Poput:gubitka libida,poremećaja Menstrualnog ciklusa)

- 0 Nisu prisutni
- 1 Slabo izražena
- 2 Jako izražena

15.HIPOHONDRIJA

- 0 Nije prisutna
- 1 Zabrinutost za sebe(za svoje telo)
- 2 Zabrinutost za svoje zdravlje
- 3 Česte žalbe na tegobe,traži pomoć itd.
- 4 Hipohondrijske sumanutosti

16.GUBITAK TELESNE TEŽINE

- 0 Nema gubitka
- 1 Moguć gubitak težine vezan za sadašnju Bolest
- 2 Očigledan gubitak težine(prema pacijentu)

17.UVID U BOLEST

- 0 Priznaje da je depresivan i bolestan
- 1 Priznaje da je bolestan,ali to pripisuje lošoj

--	--

Ishrani,klimi

- 2 Potpuno negira svoju bolest

Ham-D Total Score:

9.2 Упитници квалитет живота пацијената са депресијом



Upitnik o zdravlju

(Serbian version)

Molimo Vas da obeležavanjem jedne kockice u svakoj od donjih grupa izaberete izjavu koja najbolje opisuje Vaše zdravstveno stanje danas.

Pokretljivost

- Nemam problema sa kretanjem
- Imam nekih problema pri kretanju
- Vežan sam za postelju

Briga o sebi

- Nemam problema sa brigom o sebi
- Imam nekih problema pri pranju i oblačenju
- Nisam u stanju da se sam operem ili obučem

Uobičajene aktivnosti (*npr. posao, učenje, kućni poslovi, porodične ili slobodne aktivnosti*)

- Nemam problema sa obavljanjem svojih uobičajenih aktivnosti
- Imam nekih problema u obavljanju svojih uobičajenih aktivnosti
- Nisam u stanju da obavljam svoje uobičajene aktivnosti

Bol/Nelagodnost

- Ne osećam bol ili nelagodnost
- Osećam umeren bol ili nelagodnost
- Osećam krajnji bol ili nelagodnost

Briga/Potištenost

- Nisam brižan(a) ili potišten(a)
- Umereno sam brižan(a) ili potišten(a)
- Krajnje sam brižan(a) ili potišten(a)

Da bismo pomogli ljudima da iskažu koliko je dobro ili loše njihovo zdravstveno stanje, nacrtali smo skalu (koja liči na termometar) na kojoj je najbolje stanje koje se može zamisliti označeno sa 100 a najgore stanje koje se može zamisliti označeno sa 0.

Želeli bismo da nam na skali pokažete koliko je Vaše zdravstveno stanje danas dobro ili loše, po Vašem mišljenju. Molimo Vas da to učinite povlačenjem crte od donje crne kockice u kojoj piše "Vaše zdravstveno stanje danas" do bilo koje tačke na skali koja najbolje opisuje koliko je Vaše zdravstveno stanje danas dobro ili loše.

дисертација

Докторска

UPITNIK O KVALITETU UŽIVANJA I ZADOVOLJSTVA U ŽIVOTU – SKRAĆENA VERZIJA, srpski jezik

Ovaj upitnik je napravljen da bi pomogao u proceni stepena uživanja i zadovoljstva koje ste osetili tokom proteklih 7 dana.

Pol: 1 - Muški, 2 - Ženski Starost: ___ ___

Posao 1 – Da 2 – Ne

	UKUPAN NIVO ZADOVOLJSTVA				
Ako uzmete sve u obzir, koliko ste tokom proteklih 7 dana bili zadovoljni svojim/svojom...	Veoma nezadovoljan	Nezadovoljan	Ni zadovoljan ni nezadovoljan	Zadovoljan	Veoma zadovoljan
... fizičkim zdravljem?	1	2	3	4	5
... raspoloženjem?	1	2	3	4	5
... poslom?	1	2	3	4	5
... kućnim aktivnostima?	1	2	3	4	5
... društvenim odnosima?	1	2	3	4	5
... porodičnim odnosima?	1	2	3	4	5
... aktivnostima u slobodno vreme?	1	2	3	4	5
... sposobnošću da obavljate svakodnevne obaveze?	1	2	3	4	5
... seksualnim nagonom, željom i/ili upražnjavanjem seksualnih aktivnosti?*	1	2	3	4	5
... finansijskom situacijom?	1	2	3	4	5
... načinom života/stambenom situacijom?*	1	2	3	4	5
... sposobnošću da se krećete a da ne osećate vrtoglavicu, nesigurnost ili da ste skloni padu?*	1	2	3	4	5
.. svojim vidom u smislu mogućnosti da se bavite poslom ili hobijima?*	1	2	3	4	5
... ukupnim osećajem blagostanja?	1	2	3	4	5
... lekovima? (Ukoliko ne uzimate lekove, ovde obeležite i ostavite mesto za odgovor prazno)	1	2	3	4	5
Kako biste ocenili vaše ukupno zadovoljstvo životom tokom proteklih 7 dana?	1	2	3	4	5

* Ukoliko ste bili veoma nezadovoljni, nezadovoljni ili ni zadovoljni ni nezadovoljni kod ovih pitanja molimo da **PODVUČETE** faktor koji je povezan sa nedostatkom zadovoljstva.

9.3 Нежелјена дејства лекова

Број случаја _____

Да ли сте приметили код себе неко од следећих нежељених дејстава антидепресивних лекова :

НЕЖЕЉЕНО ДЕЈСТВО ЛЕКА	Упишите знак ако сте приметили код себе
Сува уста	
Затвор	
Отежано мокрење	
Убрзан рад срца	
Замућење вида	
Заношење и губитак равнотеже приликом наглог устајања из лежећег у стојећи положај	
Пораст крвног притиска	
Пораст телесне температуре	
Појава грчева мишића или целог тела	
Поспаност	
Пораст телесне тежине (гојење)	
Мучнина	
Појава дуготрајне и болне ерекције (мушкарци)	
Тешкоће са доживљавањем оргазма	
Одложена ејакулација	
Ослабљена полна жеља	
Пораст агресивности	
Размишљање о томе како да наудите себи	
Појачано знојење	
Појава жутице	
Умор – осећај малаксалости	
Дрхтање руку	
Слабљење апетита	
Појава копривњаче на кожи	
Пролив	
Главобоља	
Нагло побољшање расположења	
Погоршање функције јетре	
Остале неуобичајене промене или осећаји који временски коинцидирају са употребом лека	

9.4 Одобренје етичког комитета

дисертација

Докторска

РЕПУБЛИКА СРБИЈА
КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР

01-3347

IZVEŠTAJ ETIČKOG ODBORA

NAZIV I ADRESA ETIČKOG ODBORA: Klinički centar "Kragujevac", ul. Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac

NAZIV STUDIJE: "Ispitivanje kvaliteta života, efikasnosti i troškova lečenja pacijenata obolelih od depresije" KRAГУJEVAЦ

VERZIJA I DATUM PROTOKOLA: Protokol bez broja, 22.4.2010.

NAZIV I ADRESA SPONZORA: Sponzor ne postoji.

IME I ADRESA GLAVNOG ISTRAŽIVAČA: prof. dr Goran Mihajlović, Klinika za psihijatriju, KC „Kragujevac“, ul. Zmaj Jovina 30, Kragujevac, 34000.

PREGLEDAN MATERIJAL

Sledeći dokumenti u vezi gore navedene studije koju će sprovesti navedeni istraživač su pregledani na sednici od 22.4.2010. godine:

1. Protokol kliničke studije
2. Sažetak protokola
3. Izjava o etičkim dokumentima kojih se protokol pridržava
4. Biografija svih istraživača
6. Informacija za pacijenta na srpskom jeziku
7. Formular za pristanak pacijenta
8. Skale za procenu kvaliteta života i stepena depresivnosti

Zaključak: **ODOBRENA** SU PREGLEDANA DOKUMENTA. ODOBRENO JE IZVOĐENJE STUDIJE U KC KRAГУJEVAЦ.

Datum zasedanja: 22.4.2010.

predsednik Etičkog odbora prof dr Slobodan Janković

Odobrenje važi za vreme trajanja studije, ako drugačije nije navedeno.

Etički odbor KC-a "Kragujevac" se u svom radu pridržava smernica ICH GCP i važeće zakonske regulative.

ČLANOVI ETIČKOG ODBORA KC "KRAГУJEVAЦ"

- prof. dr. Slobodan Janković, predsednik (klinički farmakolog),
- prof. dr Biljana Vuletić (specijalista pedijatrije), član
- dr Dragan Stamenković (specijalista hirurgije), član
- prof. dr Dragana Ignjatović Ristić, (psihijatar), član
- dr Sanja Milojević, (specijalista radiologije), član
- dr Milisav Krivokuća, (specijalista medicine rada, iz druge ustanove), član
- gđa Miljana Milić (pravnik), član

Na sednici Etičkog odbora od 22.4.2010. godine, kada su razmatrana gore navedena dokumenta, sednici su prisustvovali svi članovi. Prof. dr Slobodan janković se uzdržao od glasanja, kao učesnik u studiji. Svi ostali prisutni članovi su jednoglasno doneli gore navedeni zaključak.

Datum zasedanja: 22.4.2010.

predsednik Etičkog odbora, prof dr Slobodan Janković



ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ОСОБЕ ЗА УЧЕШЋЕ У СТУДИЈИ

Поштовани,

165 Ненад М Биорац

дисертација

Докторска

Молимо вас да дозволите психометријско тестирање у циљу испитивања успешности и трошкова лечења поремећаја расположења у болничким условима.

Поступак је безбедан, а биће изузетно користан за развој терапијских

Протокола у лечењу пацијената оболелих од депресије.

Подаци добијени мерењима биће искоришћени у научне сврхе.

**ПРИСТАЈЕМ ДА МИ СЕ ОБАВЕ ПСИХОМЕТРИЈСКА ИСПИТИВА И НА
МОЈИМ РЕЗУЛТАТИМА УРАДЕ ФАРМАКОЕКОНОМСКЕ АНАЛИЗЕ.**

Број случаја : _____

Потпис пацијента : _____

Потпи сведока : _____

ГРУПА: _____

ПРИЈАВНИ ФОРМУЛАР

Број случаја

_____	_____
-------	-------

дисертација

Докторска

Име / Презиме				
Година рођења				
Примарна Дијагноза (МКБ 10 код)				
Придружено душевно обољење				
Придружено телесно обољење				
Број болничких лечења / погоршања				
Број амбулантних посета / контрола				
Основни лек за депресију	Име лека	Дозни режим		
Помоћни лек – 1				
Помоћни лек – 2				
Помоћни лек – 3				
Помоћни лек – 4				
Резултати тестирања	Нулта недеља	Трећа недеља	Осма недеља	Четрнаеста недеља

Хамилтон скала				
BDI скала				
QLESQ скала				
EQ-5D скала				
Укупни трошкови лечења (по хоспитализацији)	Пријем - 1	Пријем - 2	Пријем - 3	Пријем - 4

9.5 Кључна документацијска информатика

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

Редни број

Идентификациони број - ИБР

Тип документације - ТД

Монографска публикација

Тип записа

Текстуални штампани материјал

Врста рада - ВР

Докторска дисертација

дисертација

Аутор - АУ	Ненад М Биорац
Ментор - МН	Доц.др Михајло Б Јаковљевић
Наслов рада	Испитивање квалитета живота и трошкова лечења пацијената оболелих од депресије
Језик публикације - ЈП	Српски (ћирилица)
Језик извода - ЈИ	Српски / Енглески
Земља публикавања - ЗП	Србија
Уже географско подручје - УГП	Шумадија
Година - ГО	2013.год
Издавач - ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса - МС	34000 Крагујевац Светозара Марковића 69
Физички опис рада - ФО	
Научна област - НО	Медицина
Научна дисциплина - ДИ	Клиничка и експериментална фармакологија
Предметна одредница / кључне речи ПО	(„depression treatment“, „quality of life“, „cost of illness“, „pharmacoeconomics“)
УДК	
Чува се - ЧУ	У библиотеци Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Србија

Докторска
дисертација

Важна напомена - ВН

Извод - ИД

Датум прихватања теме од стране

НН већа 28.11.2012.год.

Датум одбране

Чланови комисије – КО

1. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник
2. Проф. др Александра Дицков, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Психијатрија, члан
3. Доц. др Наташа Ђорђевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

9.6 Key Words Documentation

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC ,
FACULTY OF MEDICINE

KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession Number – ANO

Identification number - INO

Document type - DT Monographic publication

Type of record – TR Textual material , printed

Contens code - CC Ph.D. Thesis

Author - AU Nenad Biorac

Menthor - MN Assistant Professor Mihajlo B.Jakovljević

Title Quality of life and cost of treatment of patients
with depression

дисертација

Language of text - LT	Serbian
Language of abstract - LA	Serbian / English
Country of publication - CP	Serbia
Locality of publication - LP	Shumadia municipality
Publication year - PY	2013.
Publication place - PP	34 000 Kragujevac Svetozara Markovica 69
Physical description	
Scientific field	Medicine SF
Scientific discipline	Clinical and experimental pharmacology
Subject / Key words – SKW	(„depression treatment“, „quality of life“, „cost of illness“, „pharmacoeconomics“)
UDC	
Holding data – HD	Library of Faculty of Medicine , University of Kragujevac, Serbia
Note – N	
Abstract	
Accepted by the Scientific Board	28.11.2012.
on	
Defended on	

Thesis defend Board members

1. Goran Mihajlović, Professor, Faculty of Medical Science, University of Kragujevac PROFESSORS Psychiatry, President
2. Aleksandra Dickov, Associate Professor of Medicine at the University of Novi Sad PROFESSORS Psychiatry, member
3. Nataša Đorđević, Assistant professor of the Faculty of Medical Science, University of Kragujevac PROFESSORS Pharmacology and Toxicology, member.

9.7 Биографија аутора

Др Ненад Биорац рођен је 18.03 1978.године у Свилајнцу. Медицински факултет јеписао у Крагујевцу 1997 . године, а дипломирао у Београду 2005. године. Докторске академске студије на смеру Клиничка и експериментална фармакологија уписао је на Медицинском факултету у Крагујевцу 2005. године . Од децембра 2007 . године ради као лекар опште праксе у служби опште медицине Дома здравља Свилајнац, амбуланта Седларе. Од 2005. године је члан Српског лекарског друштва, лиценциран од стране Лекарске коморе Србије почев од 01.01 2009. године. Служи се енглеским језиком и познаје рад на рачунару.

9.8 Author's Curriculum Vitae

Nenad Biorac M.D. was born on 18.03 1978. In Svilajnac, Serbia. Admission to The Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac happened on 1997. The second half of his undergraduate studies of medicine he continued at The School of Medicine University of Belgrade where finally graduates on 2005. Candidate was admitted to the Doctoral postgraduate studies (Ph.D. curriculum) at The Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac in the field of Clinical and Experimental Pharmacology on 2005. Since december 2007 he is a general practitioner employed at Primary Care Facility Svilajnac, with his post held at Sedlare. Since 2005 his membership in Serbian Chamber of Physicians began while being officially licenced for providing medical services from 01.01 2009. Candidate has an English language colloquial knowledge and practicing skill in Microsoft Office commercial software package.

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____
број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ИСПИТИВАЊЕ КВАЛИТЕТА ЖИВОТА И ТРОШКОВА
ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД ДЕПРЕСИЈЕ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Крагујевцу, 25. III 2013. год.

Потпис аутора

Биграј Ненад

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора НЕНАД БИОРАЦ
Број уписа _____
Студијски програм _____
Наслов рада _____
Ментор Доц. Др МИХАЈЛО Б. ЈАКОВЉЕВИЋ

Потписани _____

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 25. III 2013. год.

Биограц Ненад

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ИСПИТИВАЊЕ КВАЛИТЕТА ЖИВОТА И ТРОШКОВА
ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА ОБОЛЕЛИХ ОД ДЕПРЕСИЈЕ
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 25. III 2013. год.

Бигорич Ненад

дисертација

Докторска

дисертација

Докторска

дисертација

Докторска

дисертација

Докторска