

Učestalost depresije i utjecaj liječenja depresije na kvalitetu života bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti

Filipčić, Igor

Doctoral thesis / Disertacija

2008

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:126325>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Filipčić, Igor (2008) *Učestalost depresije i utjecaj liječenja depresije na kvalitetu života bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti* [The prevalence of depression and the impact of depression treatment upon the quality of life in patients with chronic somatic illnesses]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/563>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Igor Filipčić

**Učestalost depresije i utjecaj liječenja
depresije na kvalitetu života bolesnika
koji boluju od kroničnih tjelesnih
bolesti**

DISERTACIJA



Zagreb, 2008.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Igor Filipčić

**Učestalost depresije i utjecaj liječenja
depresije na kvalitetu života bolesnika
koji boluju od kroničnih tjelesnih
bolesti**

DISERTACIJA

Zagreb, 2008.

Disertacija je izrađena na Klinici za psihijatriju, Klinici za neurologiju i Klinici za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu te Internoj klinici Klinike za plućne bolesti Jordanovac Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Ljubomir Hotujac

Disertaciju posvećujem Sebastijanu Filipčiću,

*Zahvaljujem mentoru rada na brizi, razumijevanju, strpljivosti te stručnoj i znanstvenoj
potpori*

Zahvaljujem se svojoj obitelji

*Posebna zahvala dragim ljudima i uspješnim znanstvenicima bez kojih ovaj rad ne bi
bilo moguće provesti ni napisati:*

*prof. dr. sc. Fadili Pavičić, prof. dr. sc. Davoru Ivankoviću, doc. dr. sc. Sanji Hajnšek,
dr. sc. Silviu Bašiću, prim. dr. sc. Sanji Popović-Grle i prof. dr. sc. Izetu Aganoviću*

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	Depresija.....	1
1.2.	Kronične tjelesne bolesti i depresija.....	5
1.2.1.	Astma.....	7
1.2.1.1.	Depresija u bolesnika oboljelih od astme.....	8
1.2.2.	Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB).....	11
1.2.2.1.	Depresija u bolesnika oboljelih od KOPB-a.....	13
1.2.3.	Epilepsija.....	15
1.2.3.1.	Depresija u bolesnika oboljelih od epilepsije.....	17
1.2.4.	Dijabetes.....	22
1.2.4.1.	Depresija u bolesnika oboljelih od dijabetesa.....	24
1.2.5.	Hipotireoza.....	27
1.2.5.1.	Depresija u bolesnika oboljelih od hipotireoze.....	29
2.	CILJ I HIPOTEZA	32
3.	MATERIJALI I METODE	33
3.1.	Plan ispitivanja i ispitanici	33
3.2.	Postupci.....	38
3.2.1.	Beckov upitnik za depresiju (BDI)	38
3.2.2.	Montgomery-Asberg upitnik za ispitivanje depresije (MADRAS).....	39
3.2.3.	Standardizirani upitnik za ispitivanje kvalitete života (Q-LES-Q).....	40
3.2.4.	Parametri praćenja kroničnih tjelesnih bolesti.....	41
3.3.	Terapija.....	42
3.4.	Etička načela.....	43
3.5.	Statistička obrada podataka.....	44
4.	REZULTATI	45
4.1.	Rezultati prvog dijela ispitivanja	45
4.2.	Rezultati drugog dijela ispitivanja	53
5.	RASPRAVA	89
6.	ZAKLJUČCI	107
7.	SAŽETAK	109
8.	SUMMARY	110
9.	POPIS LITERATURE	111
10.	ŽIVOTOPIS	140

POPIS OZNAKA I KRATICA

ICD 10	MKB 10 - Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija
SIPPS	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
GINA	globalna inicijativa za astmu
5HT	5-hidroksi tiramin (serotonin)
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
GOLD	smjernice za prevenciju, dijagnostiku i liječenje KOPB-a
FEV 1	forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
HbA1c	glikolizirani hemoglobin
OGTT	test opterećenja glukozom
TSH	tiroid stimulirajući hormon (tireotropin)
T4	tiroksin
T3	trijodtironin
EEG	elektroencefalografija
MADRAS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale skala za ispitivanje depresije Montgomery-Asberg
Q-LES-Q	Quality of life enjoyment and satisfaction Questionnaire upitnik za ispitivanje kvalitete života i životnog zadovoljstva
BDI	Beckova samoocjenska ljestvica za ispitivanje depresije

1. UVOD

1.1. Depresija

Depresija se ubraja u bolesti koje su najranije opisane u povijesti medicine, a u moderno doba spada u najučestalije psihičke poremećaje. Depresivni je poremećaj po učestalosti u ukupnoj populaciji na visokom četvrtom mjestu, a predstavlja i drugi najčešći zdravstveni problem ženske populacije. Svjetska zdravstvena organizacija predviđa da će do 2020. godine depresija postati drugi zdravstveni problem u svijetu te vodeći zdravstveni problem u žena.¹ Broj osoba koje boluju od depresivnog poremećaja kontinuirano raste od početka prošlog stoljeća u svim industrijaliziranim zemljama svijeta; 20% žena i 10% muškaraca razvije barem jednu depresivnu epizodu tijekom života.² Epidemiološka istraživanja govore da 3-4% populacije boluje od težih, a 2% od blažih oblika depresije; prevalencija u svijetu iznosi 12-20% u ženskoj, a 5-12% u muškoj populaciji.^{3,4} Govoreći o životnoj prevalenciji, podaci pokazuju kako svaka peta žena i svaki deseti muškarac tijekom života dožive barem jednu ozbiljnu depresivnu epizodu.⁵ Žene obolijevaju dva puta češće od muškaraca, a točan razlog takve pojave nije poznat. Pretpostavlja se da tome doprinose hormonske promjene u žena, trudnoća, naučena bespomoćnost te predodređenost životnih uloga. Depresija nije samo loše raspoloženje ili tuga, depresija je poremećaj što uzrokuje smetnje u osjećajnoj i tjelesnoj sferi pojedinca, izaziva duboke patnje oboljelih te se većina stručnjaka slaže da spada u najboljnija životna iskustava s kojima se današnji čovjek može suočiti.⁶ Depresivnim nazivamo onu promjenu raspoloženja koje je bolesno sniženo, a razlikuje se od normalnog po jačini, po duljini trajanja i po nemogućnosti da osoba takvo raspoloženje kontrolira.² Bolest dijagnosticiramo kada se osoba kontinuirano osjeća žalosno svakog

dana, veći dio dana, u razdoblju od dva tjedna ili duže i kada je više ništa ne može razveseliti.⁷ Simptomi su depresije, uz sniženo raspoloženje, ravnodušnost, bezidejnost, apatija, anhedonija, pojačana napetost, nemir i razdražljivost. Depresivni bolesnici često su ukočenog držanja, a psihomotorna usporenost manifestira se kao usporeno mišljenje i govor, dok zakočenost može ići do depresivnog stupora.^{6,7} Tipične su dnevne varijacije raspoloženja, bolesnici se često osjećaju lošije ujutro. Ponekad su tjelesni simptomi depresije vodeći ili jedini u kliničkoj slici oboljelih, što je osobito često u starijih osoba, kroničnih tjelesnih bolesnika ili u slučajevima maskiranih depresija.^{6,8} Unatoč velikoj učestalosti, depresija u 50% slučajeva nije prepoznata. U značajnom broju bolesnika depresivna epizoda se ponavlja jednom ili više puta pa tada govorimo o ponavljajućem depresivnom poremećaju.^{9,10} Neliječena depresivna epizoda prosječno traje šest do trinaest mjeseci, a većina liječenih dva do tri mjeseca.¹⁰ Depresiju često ne prepoznaju osobe koje od nje boluju kao ni njihova najbliža okolina, što povezujemo s neupućenošću, neznanjem i strahom, odnosno stigmom koju stvara društvo i bliža okolina u vezi s duševnim bolestima.⁶ Depresija uzrokuje značajne obiteljske, bračne, profesionalne i socijalne poteškoće oboljelima, uzrokuje radnu i socijalnu disfunkcionalnost, te uz spomenute patnje bolesnika predstavlja ozbiljno financijsko opterećenje za društvo.⁶ Prema međunarodnoj klasifikaciji mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja ICD-10, depresivna epizoda može se označiti kao blaga, umjerena i teška.⁷ Teška epizoda može biti sa psihotičnim simptomima ili bez njih. ICD-10, međunarodna klasifikacija bolesti, publicirana je 1992. godine od Svjetske zdravstvene organizacije i prihvaćena je u većini europskih zemalja, a u službenoj uporabi je i u našoj zemlji.⁷ Kriteriji za postavljanje dijagnoze depresivne epizode dijele se na tipične simptome i druge česte simptome. Tipični simptomi su: depresivno

raspoloženje, gubitak interesa uživanja i smanjena životna energija u vidu umora i smanjene aktivnosti. Drugi česti simptomi su: smanjena koncentracija i pažnja, smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje, osjećaj krivnje i bezvrijednosti, sumoran i pesimističan pogled na budućnost, ideje o samoozljeđivanju ili suicidu, poremećaj spavanja i smanjen apetit.⁷ Simptomi koji zbog svoje izraženosti mogu specifično obilježiti kliničku sliku bolesnika su: rano buđenje, jutarnje pogoršanje depresije, psihomotorna usporenost ili nemir, gubitak apetita, gubitak na tjelesnoj težini od 5% u zadnjih mjesec dana i smanjenje libida.^{2,6,7} Dvije trećine depresivnih bolesnika pati i od značajne anksioznosti. Ponekad je teško razlučiti koji su simptomi dominantni, depresivni ili anksiozni, pa je u MKB 10 klasifikaciji uvedena i dijagnostička kategorija anksiozno-depresivni poremećaj. Blaga depresivna epizoda ima najmanje četiri simptoma: najmanje dva tipična, dva druga i blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja. Umjerena depresivna epizoda ima najmanje pet simptoma: dva tipična, tri druga simptoma i umjeren poremećaj socijalnog funkcioniranja.⁷ Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma ima najmanje sedam simptoma: 3 tipična i najmanje 4 druga, od kojih su neki izuzetno teški. Uobičajeno je prisutna jača uznemirenost ili usporenost, somatski sindrom, a socijalne i radne aktivnosti osobe u teškoj depresivnoj epizodi znatno su ograničene.⁷ U teškoj depresivnoj epizodi sa psihotičnim simptomima zadovoljeni su kriteriji za tešku depresivnu epizodu uz prisutnost psihotičnih simptoma kao što su sumanutost, halucinacije ili depresivni stupor.⁷ Epidemiološki podaci vezani uz depresiju u domaćoj literaturi vrlo su oskudni; u stacionarnim psihijatrijskim ustanovama godišnje se liječi oko 3000 depresivnih osoba, od čega na žensku populaciju otpada 69%.¹¹ Prema podacima iz svjetske literature depresivni se poremećaj vezuje uz povećani suicidalni rizik, a 15% depresivnih bolesnika počini suicid.

Opasnost se povećava ako je netko u obitelji već počinio samoubojstvo. Broj pokušaja suicida dvadeset je puta veći od broja počinjenih. Žene češće pokušavaju, a muškarci češće uspijevaju počiniti suicid.^{12,13} Bolesnici oboljeli od depresije zahtijevaju multidisciplinarni pristup u liječenju. Važno je rano prepoznavanje i učinkovito, vremenski dovoljno dugo liječenje kako bi se izbjegle posljedice i kronični tijek bolesti. Treba istaknuti da značajan broj depresivnih bolesnika često pohodi hitne internističke i neurološke ambulante ili odlaze liječniku obiteljske medicine tužeći se na tjelesne smetnje čiji je pravi izvor u neprepoznom depresivnom poremećaju.¹⁴ Stoga naglašavamo da je za pravilan pristup i optimalno liječenje bolesnika, neophodan ciljan i opsežan psihijatrijski pregled, fizikalni pregled, laboratorijska i neurološka obrada u svrhu razlučivanja pravog izvora simptoma. Liječenje depresije provodi se psihofarmacima, psihoterapijom i psioedukacijom oboljelih i članova obitelji. Depresivne se epizode mogu liječiti u 70 do 80% slučajeva.^{6,15} Osnovu u liječenju depresivnih poremećaja predstavljaju antidepresivi; ovisno o stupnju poremećaja koriste se i drugi psihofarmaci: stabilizatori raspoloženja, anksiolitici i antipsihotici. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) danas se koriste kao antidepresivi prvog izbora jer su učinkoviti, sigurni i dobro se podnose.¹⁶ Najbolji rezultati liječenja postižu se kombinacijom farmakoterapijskih i psihoterapijskih mjera.¹⁷ Jedan od glavnih razloga terapijskog neuspjeha je subdoziranje antidepresiva, a učestalo javljanje novih depresivnih epizoda najčešće je posljedica prijevremenog prekida terapije. Terapija održavanja ili druga faza liječenja traje minimalno godinu dana, važan je individualan pristup i prilagođavanje duljine uzimanja. U cilju održavanja i sprječavanja pojave nove depresivne epizode, antidepresiv se uzima u istoj dozi kao i u akutnoj fazi liječenja.

Bolesnici, kod kojih se depresivne epizode ponavljaju, terapiju održavanja trebali bi uzimati minimalno pet godina, a određeni broj bolesnika i doživotno.¹⁸

1.2. Kronične tjelesne bolesti i depresija

Rezultati istraživanja provedenih u svijetu posljednjih godina ukazuju da se u oboljelih od kroničnih tjelesnih bolesti vrlo učestalo u komorbiditetu javljaju duševne bolesti, a depresivni poremećaji su najčešći.¹⁹ Postoji međuovisnost navedenih bolesti jer se u bolesnika koji boluju od depresije, u odnosu na opću populaciju, kronične tjelesne bolesti pojavljuju češće.^{19,20} Prevalencija depresije u bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti kreće se od 14 do 56% ovisno o vrsti tjelesne bolesti, duljini njezina trajanja te o prisutnosti boli što još nekoliko puta povećava učestalost depresije.^{21,22} Prevalencija depresije u oboljelih od plućnih bolesti (astma, KOPB) kreće se od 25 do 35%. U bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda prevalencija depresije iznosi od 45 do 50%, u oboljelih od karcinoma 48%, a u slučaju boli ona raste i do 80%. Prevalencija depresije u oboljelih od dijabetesa iznosi oko 35%, u neuroloških bolesnika 40%, Parkinsonove bolesti i multiple skleroze od 35 do 45%, a epilepsije od 30 do 35%.¹⁹⁻²⁴ Depresija nije prepoznata u velikom broju kroničnih tjelesnih bolesnika. Nedovoljno prepoznavanje i liječenje depresije otežano je i stavom liječnika koji kod teških kroničnih bolesnika očekuju anksioznost, neraspoloženje, umor i bezvoljnost.^{19,24-26} Prema podacima iz studija provedenih na kroničnim tjelesnim bolesnicima, depresija se češće javlja u žena. Depresija u kroničnih tjelesnih bolesnika povećava morbiditet,

mortalitet i utječe na stopu suicida koja je nekoliko puta veća nego u općoj populaciji.^{27,28} Navedeni podaci ukazuju na važnost pravilnog i pravovremenog otkrivanja depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika kako bi se sustavnim i multidisciplinarnim pristupom u liječenju, uz što manji broj interakcija i nuspojava, smanjio broj suicida i poboljšala kvaliteta života kroničnih tjelesnih bolesnika. Liječenje depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika provodi se kombinacijom farmakoterapije i psihoterapije, pomoću raznih psihosocijalnih i edukacijskih mjera namijenjenih osoblju, bolesnicima i njihovim obiteljima.^{29,30} Zbog dobre podnošljivosti, visokog stupnja učinkovitosti, specifičnog profila nuspojava, malog broja interakcija s ostalim lijekovima, kao antidepresivi prvog izbora koriste se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina.^{16,24,31,32} Ovi antidepresivi selektivno blokiraju ponovnu pohranu serotonina, a na druge neurotransmitske sustave djeluju slabo ili ne djeluju. Radi se o djelotvornim i sigurnim antidepresivima koji ne izazivaju značajne interakcije s antiepilepticima, citostaticima, antihipertenzivima, lijekovima koji se rabe u liječenju endokrinoloških bolesti i drugim lijekovima kojima liječimo kronične tjelesne bolesti.^{16,32} Nesuradljivost, odnosno neredovito uzimanje propisane terapije osnovni je razlog nedovoljne učinkovitosti liječenja. Kronični tjelesni bolesnici imaju negativan stav prema uzimanju lijekova, odbijaju potrebu za liječenjem depresije i tuže se na velik broj tableta koje uzimaju.³² Kako bismo postigli bolju suradljivost, motivirali bolesnike i ojačali njihove mehanizme obrane, neophodno je koristiti psihoterapijske tehnike. Kognitivna, bihevioralna i suportivna psihoterapija terapije su izbora. Cilj suportivnih psihoterapijskih intervencija jest ublažavanje i uklanjanje tegoba te uspostavljanje psihičke ravnoteže.³³ Psihoterapijski ciljevi u individualnom radu s bolesnikom su: pomoći bolesniku da prihvati bolest, razbiti tendenciju k dubljoj regresiji, pasivizaciji i

infantilizaciji, pojačati motivaciju za liječenje, umanjiti otpore i ukloniti aktualne konfliktne situacije koje mogu znatno utjecati na terapijski proces.³³ Kroz kvalitetnu psihoterapiju bolesnici se lakše suočavaju sa svojom bolešću, lakše se mire s gubitkom, postaju odgovorniji prema svom zdravlju, a stjecanjem uvida raste suradljivost.

1.2.1. Astma

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova. Ovisno o težini bolesti, manifestira se različitim simptomima koji mogu biti stalni ili se periodički pojavljivati. Najčešći simptomi astme su: napadaji suhog kašlja, osjećaj nedostatka zraka s fenomenom čujnog disanja poput fućkanja ili piskanja, te noćno ili ranojutarnje buđenje zbog osjećaja nedostatka zraka ili suhog kašlja.³⁴⁻³⁵ Napadaji mogu proći spontano ili nakon primjene lijekova, a definiramo ih kao akutno pogoršanje astme. Astmu karakteriziraju dvije komponente: bronhokonstrikcija i upala. U podlozi astme je kronična upalna reakcija sluznice dišnih putova, najčešće alergijska, koja u fazama pogoršanja uzrokuje stezanje mišića malih dišnih putova i pojačano stvaranje sluzi što dovodi do otežanog protoka zraka te uzrokuje gušenje i druge simptome bolesti. Navedena upala uzrokuje hiperreaktivnost dišnih putova na različite podražaje, a u nekih bolesnika rezultira trajnim morfološkim promjenama struktura dišnih putova što uzrokuje određeni stupanj ireverzibilne bronhoopstrukcije.³⁶ Kod alergijske astme napadaje potiču različiti alergeni, a velik broj astmatičnih bolesnika pati i od preosjetljivosti dišnih putova pa napadaje uzrokuju i razni nealergijski čimbenici kao što su fizički napor, udisanje

hladnog i suhog zraka, duhanski dim i druga onečišćenja zraka, virusne infekcije, teški stresovi te posljedica uzimanja nekih lijekova.³⁷ Dijagnoza astme temelji se na simptomima i dijagnostičkim postupcima. Spirometrija je dijagnostička metoda kojom se mjere plućne funkcije, procjenjuje težina bolesti i prati liječenje astme. Spirometrijski se mjeri razina bronhoopstrukcije i njezina reverzibilnost. Kriterij bronhoopstrukcije jest sniženje FEV1 ispod 80%. Prema smjernicama Globalne inicijative za astmu (GINA), astma ima 4 stupnja težine. Dijeli se na povremenu (GINA 1) i trajnu, koja može biti blaga (GINA 2), umjerena (GINA 3) i teška (GINA 4). Ova se klasifikacija temelji na učestalosti simptoma bolesti te stupnju pogoršanja plućne funkcije.³⁸ Cilj je liječenja astme potpuna kontrola bolesti. Lijekove za liječenje astme dijelimo na bronhodilatatore i na lijekove koji smiruju upalnu reakciju u dišnim putovima.³⁹ Teški oblici astme liječe se kombinacijom lijekova obje skupine do postizanja potpune kontrole bolesti.⁴⁰ Dobrom kontrolom bolesti održava se maksimalna plućna funkcija, smanjuje broj i težina egzacerbacija, postiže se bolja kvaliteta života oboljelog, smanjuje morbiditet i mortalitet te sprječava trajno oštećenje plućne funkcije. Problemi vezani uz liječenje astme su loša suradnja bolesnika, slabo poznavanje mehanizama bolesti te komorbiditetne bolesti. Anksioznost i depresija psihičke su bolesti koje se najčešće javljaju u oboljelih od astme i za posljedicu imaju česta pogoršanja te lošu kontrolu bolesti s većim brojem hospitalizacija, te sveukupno lošom prognozom bolesti.⁴¹

1.2.1.1. Depresija u bolesnika oboljelih od astme

Povezanost astme i psihosocijalnih čimbenika poznata je dugi niz godina, ali utjecaj koegzistirajuće astme i depresije tek je u zadnjem desetljeću u središtu značajnijih istraživanja.⁴² Astma je važan zdravstveni prioritet zbog svoje široke i sve veće prisutnosti, velikog morbiditeta i smrtnosti te izravnih i neizravnih ekonomskih troškova.⁴³ Reprezentativna istraživanja populacije koja boluje od astme kod odraslih pokazuju učestalost depresije od 20 do 30%, a u 45% simptomi depresije znatno smanjuju njihovu kvalitetu života.⁴³⁻⁴⁵ Sredinom prošlog stoljeća stručnjaci su astmu svrstavali u jednu od „sedam svetih“ psihosomatskih bolesti.⁴⁶ Danas, kao rezultat godina biopsihološkog istraživanja, smatra se da je astma bolest plućnog sustava s genetskim i alergenim izvorima na koje značajno utječu psihosocijalni čimbenici.^{42,43} Depresija je najprisutniji psihički problem koji se javlja u alergičnih pacijenata, a depresija može izravno utjecati na razvoj patopsiholoških procesa u astmatičnih bolesnika povećanjem vagusno izazvanog suženja bronha ili utjecajima na imunološke funkcije.⁴⁷ Pogreške u funkcioniranju autonomnog živčanog sustava kao što su adrenalinska i kolinergička hiperreaktivnost ili adrenalinska hiporeaktivnost, koja može biti i udaljena od dišnih putova, javljaju se i u astmatičnih i u depresivnih pacijenata.⁴⁸ Rezultati kliničkih studija provedenih na bolesnicima koji loše reagiraju na farmakoterapiju i boluju od teških oblika astme, ukazuju na učestalost depresivnog raspoloženja u čak 47% ispitanika.^{49,50} *Brinke i sur.* ističu da bolesnici oboljeli od teških oblika bronhalne astme, praćene psihijatrijskim komorbiditetnim bolestima, češće posjećuju liječnike opće medicine te imaju potrebu za većim brojem specijalističkih intervencija i hospitalizacija.⁵⁰ Bolesnici kod kojih se istodobno javljaju astma i depresija znatno lošije žive, a njihovo tjelesno i duševno zdravlje slabije je nego u pacijenata koji

imaju slične astmatične napadaje bez izraženih simptoma depresije.^{51,52} Tri specifična simptoma: dispneja, buđenje noću sa simptomima astme te jutarnji simptomi, usko su vezani uz depresiju i imaju klinički važan utjecaj na kvalitetu života oboljelih i njihove kognitivne funkcije.^{52,53} *Mrazek i sur.* u svojoj studiji dokazuju da su teži oblici astme povezani s većim i težim brojem simptoma depresije.⁵⁴ Depresivni bolesnici koji boluju od kroničnih bolesti tri puta manje pristaju na medicinsko liječenje nego nedeprativni.⁵⁵ Bolesnici koji boluju od astme, a odbili su liječenje, pokazivali su izražene simptome depresije i uzimali su manje od 70% propisanih doza lijekova za širenje dišnih putova.⁵⁶ Korištenje kortikosteroida također se smatra poveznicom između astme i depresije. Uzimanje velikih doza kortikosteroida povoljno utječe na funkciju pluća i tjelesnu kvalitetu života, ali ima negativan učinak na psihičko zdravlje pacijenata, potiče depresivno raspoloženje i anksioznost oboljelih.^{55,57} Liječenje depresije u astmatičnih bolesnika kompleksan je proces i provodi ga multidisciplinarni tim, koji predvode pulmolog i psihijatar. Liječenje se provodi kombinacijom farmako i psihoterapije, traje minimalno godinu dana, a neophodne su i redovite kontrole nakon provedenog liječenja zbog čestih i opetovanih recidiva depresivnog poremećaja. Lijekovi prve linije izbora u liječenju depresije astmatičnih bolesnika su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) i pojačivači ponovne pohrane serotonina (tianeptin).⁵⁸ Sredinom prošlog stoljeća triciklički antidepresivi testirani su za liječenje astme i drugih upalnih stanja; 1965. godine otkriven je potencijalni učinak doksepina na širenje bronha, a postignut je i dobar odgovor na liječenje amitriptilinom.^{59,60} Triciklički antidepresivi pokazali su dobar učinak na liječenje depresije u astmatičnih bolesnika, ali zbog velikog broja nuspojava upotrebljavaju se kao treća linija (rezervni antidepresivi).⁶⁰ Pretpostavka je da antidepresivi mogu imati terapijsku ulogu kod astme suzbijajući citokine koji djeluju upalno. Antidepresivi djeluju na središnju

monoaminergičku neurotransmisiju, čime se usklađuje imunološka reaktivnost i središnje djelovanje citokina, te se na taj način sprječava njihov utjecaj na kontrolu središnjeg živčanog sustava, na dišni i imunološki sustav.⁶¹ Inhibitori ponovne pohrane serotonina danas se najčešće upotrebljavaju kod liječenja depresije u astmatičnih bolesnika (citalopram, sertralin, paroksetin).¹⁶ Otkriveno je da citalopram, iako može povećati negativnu povratnu svezu glukokortikoida na osovini hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, ne izaziva nuspojave pri uzimanju u kombinaciji s kortikosteroidima. Pacijenti liječeni citalopramom i sertralinom iskazuju dobru podnošljivost, uz malen broj nuspojava i kvalitetan terapijski odgovor na simptome depresije.^{62,63} Istraživanja provedena s inhibitorom ponovne pohrane noradrenalina i dopamina ukazuju na značajno poboljšanje depresije i simptoma astme uz minimalne nuspojave.⁶⁵ Posljednjih desetak godina značajan broj istraživanja ukazuje na učinkovitost tiapentina u liječenju astme i depresije u astmatičnih bolesnika. Tianeptin pojačava pohranu serotonina (5-HT) u središnjem živčanom sustavu i jedini je antidepresiv koji se pokazao uistinu učinkovit u smanjenju astmatičnih napadaja; izaziva povlačenje napadaja u roku od 30 do 60 minuta nakon oralnog uzimanja. Mehanizam djelovanja odvija se putem presinaptičkog elementa plućnih endokrinih stanica koje otpuštaju serotonin i reguliraju acetilkolinom izazvanu kontrakciju mišićja bronha, djelovanje potpomažu serotoniniski postsinaptički receptori smješteni u mišićima bronha.⁶⁵ Kognitivno-bihevioralna terapija psihoterapijska je metoda izbora u liječenju anksioznosti i depresije u oboljelih od astme. Standardni protokoli za anksioznost, depresiju i panični poremećaj posebno su usredotočeni na poboljšanje ishoda astme, a nužni su i za smanjenje morbiditeta i mortaliteta uzrokovanog astmom. Vodeći europski i svjetski centri provode kognitivno-bihevioralne obrazovne programe za bolesnike oboljele od astme.^{66,67} Programi uključuju promjenu navika oboljelih i grupne interaktivne rasprave

kojima je cilj usvajanje znanja i stvaranje promjena u ponašanju.⁶⁶ Kontrolirana istraživanja o hipnozi kod astme govore da je hipnoza učinkovita kod liječenja emocionalnih stanja koja pogoršavaju opstrukciju dišnih putova, te za stabilizaciju hiperosjetljivosti dišnih putova u pojedinaca, ali nema dovoljno dokaza da hipnoza djeluje na liječenje depresije ili astme.⁶⁸ Smanjenjem težine depresivnih simptoma i liječenjem depresije mijenjaju se i simptomi astme te poboljšava funkcioniranje, što ukazuje na činjenicu da poboljšanje depresivnih tegoba smanjuje simptome astme i poboljšava kvalitetu života oboljelih.⁶⁹

1.2.2. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) kronična je upala dišnih putova i plućnog parenhima. Nastaje godinama, dugotrajno i potihom, najčešće u pušača ili osoba izloženih onečišćenju zraka. Definicija KOPB-a danas se temelji na uputama Američkog torakalnog društva i konsenzusu Europskog respiratornog društva iz 1995. godine, a prema kojima je KOPB poremećaj karakteriziran smanjenjem najvećeg ekspiracijskog protoka i usporenim forsiranim pražnjenjem pluća, koji se značajno ne mijenjaju tijekom nekoliko mjeseci.^{70,72} Ograničenje zračnog protoka je samo minimalno reverzibilno na uporabu bronhodilatatora, uglavnom progredira sporo, a nastaje zbog bolesti dišnih putova i emfizema. Najčešći uzrok nastanka ove bolesti je aktivno ili pasivno pušenje koje u odraslih povećava rizik od 10 do 43%.⁷¹ Čimbenici rizika su i genetska predispozicija, preosjetljivost dišnih putova, izloženost zagađenom okolišu i česte respiratorne infekcije u dječjoj dobi.⁷¹ Učestalost obolijevanja podjednaka je u muškaraca i u žena. Broj oboljelih i umrlih od ove bolesti svakodnevno raste, trenutno

je četvrti vodeći uzrok smrti nakon koronarnih i cerebrovaskularnih bolesti te akutnih respiratornih infekcija.⁷² Predviđa se da će do 2020. godine KOPB postati trećim najčešćim uzrokom smrtnosti.⁷³ Osnovni simptomi bolesti su kašalj, iskašljavanje, otežano disanje u naporu i dispnea koja se pojačava pri egzacerbaciji bolesti, a ako bolesnici uz spomenute simptome imaju i oštećenje plućne funkcije, preporučuje se liječenje i obvezan prestanak pušenja.⁷⁴ Dijagnostika se temelji na ispitivanju plućne funkcije s uporabom bronhodilatacijskog testa i testa opterećenja. Na temelju težine kliničkih simptoma, spirometrijskih vrijednosti i stupnja respiracijske insuficijencije, KOPB se dijeli na blagi ($FEV_1 > 80\%$), umjereni ($50\% < FEV_1 < 80\%$), ($30\% < FEV_1 < 50\%$) i jako težak oblik, gdje je FEV_1 ispod 30% od predviđenog.⁷⁵ Teški oblici bolesti zahtijevaju kontinuiranu njegu i potrebu za liječenjem kisikom. Smjernice za prevenciju, dijagnostiku i liječenje KOPB-a skraćeno se nazivaju GOLD.⁷² Osnovni lijekovi koji se koriste u liječenju KOPB-a su bronhodilatatori, oni dovode do širenja dišnih putova i mogu se međusobno kombinirati u sva tri stupnja bolesti.⁷⁵ Prema djelovanju dijelimo ih na one kratkog djelovanja, koji se uzimaju po potrebi i bronhodilatatore dugog djelovanja koji se koriste redovito. Protuupalni lijekovi iz grupe inhalacijskih kortikosteroida koriste se u umjerenim i teškim oblicima bolesti, a antibiotici se koriste u stanjima infektivnog pogoršanja KOPB-a. Kombinacijom bronhodilatatora i inhalacijskog kortikosteroida cilj je smanjiti učestala pogoršanja bolesti koja zahtijevaju hospitalizaciju, čime se izbjegava dodatni stres za oboljelog. Prestanak pušenja značajno smanjuje rizik i simptome KOPB-a kada se rano ustanovi, simptomi se mogu ublažiti i kontrolirati. Poticanjem na povećanu aktivnost i uključivanjem u socijalno-edukativne programe, te praćenjem i liječenjem depresije

koja se najčešće javlja u komorbiditetu s KOPB-om, postiže se učinkovitije liječenje i bolja kvaliteta života oboljelih.⁷⁷

1.2.2.1 Depresija u bolesnika oboljelih od KOPB-a

Podaci temeljeni na izvješću Svjetske zdravstvene organizacije i objavljenim radovima ukazuju da je KOPB važan uzrok invaliditetu i smrti širom svijeta te da taj trend raste.^{71,72}

Liječenje KOPB-a polučuje limitirane rezultate, bolesnici često doživljavaju akutna pogoršanja koja se ponavljaju, često odlaze u bolnicu, smrtnost je i dalje visoka. Opće tjelesno zdravlje je narušeno uz slabu kvalitetu života oboljelih.⁷⁸ Teško je razlikovati depresiju i KOPB jer su njihovi simptomi isprepleteni. Velik broj psihičkih i tjelesnih simptoma odnosi se na oba poremećaja: simptomi povećanog umaranja, poremećaj sna i apetita, poteškoće s koncentracijom, otežanim kretanjem i usporenjem.^{79,80} Izražene simptome depresije ima 16% do 74% pacijenata s KOPB-om, a pretežito se ne liječe u primarnoj i specijaliziranoj skrbi.^{81,82} Prevalencija depresije kreće se između 25 i 50%. Rizik razvoja depresivnog poremećaja u dvije najcitiranije studije je dva do tri puta veći nego kod kontrolnog uzorka koji se mogao usporediti s obzirom na demografske varijable i prisutnost komorbiditeta i iznosi oko 28%.⁷³⁻⁸³⁻⁸⁵ Rezultati ispitivanja ukazuju da su respiratorni i tjelesni simptomi povezani s depresijom kod pacijenata s KOPB-om, dok starost, spol, obrazovanje, FEV₁ i komorbiditet nisu⁸⁶. FEV₁ prihvaćen je kao pouzdan fiziološki pokazatelj težine KOPB-a, ali prema mnogim studijama ima slabu korelaciju s mjerenjima kvalitete života i rezultatima koje su prijavili depresivni bolesnici.⁸⁷ Depresija pokazuje značajnu povezanost s mortalitetom, većim brojem hospitalizacija i dužim

ukupnim ostankom u bolnici te lošijim fizičkim i socijalnim funkcioniranjem.⁸⁸ Pušenje i ovisnost o nikotinu povezuju KOPB i depresiju, oboljeli od depresije puše češće i intenzivnije, stoga se ona negativno odražava na prestanak pušenja. Pušenje je jedan od glavnih uzročnika KOPB-a, posebno ako je ono započelo u doba adolescencije.⁸⁹⁻⁹¹ Depresija u oboljelih od KOPB-a smanjuje kvalitetu života, umanjuje radnu sposobnost i onesposobljava, te ugrožava obiteljske veze i brak.⁹² Redovit nadzor kvalitete života bitan je parametar u kliničkom praćenju oboljelih jer pokazatelji poput funkcije pluća imaju ograničenu vrijednost. KOPB je neizlječiva bolest, a dostupni medicinski tretman usredotočen je na ublažavanje simptoma, održavanje osnovnog funkcioniranja i na poboljšanje kvalitete života koje omogućava kliničarima prepoznavanje pogoršanja bolesti.⁹³⁻⁹⁵ Navedene spoznaje potvrđuju svrhu i neophodnost farmakološkog liječenja i podržavaju opravdanost primjene antidepresiva i psihoterapijskih metoda u liječenju depresivnih pacijenata s KOPB-om.⁹⁴⁻⁹⁶ Optimalno liječenje depresije u pacijenata s KOPB-om je multidisciplinarno. Primarno je farmakološko antidepresivima, uz pomoć kognitivno-bihevioralne psihoterapije, u kombinaciji s tjelesnom rehabilitacijom (grupno i individualno vježbanje). Antidepresivi bupropion i nortriptilin učinkovito potiču prestanak pušenja.⁹⁷⁻⁹⁹ Triciklički antidepresivi djeluju pozitivno na raspoloženje, ali je njihovo korištenje ograničeno nuspojavama.⁹⁸ Farmakološka kontrolirana ispitivanja podupiru korištenje selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina kao lijekova prve linije za liječenje depresije u oboljelih od KOPB-a zbog njihove sigurnosti uporabe i profila nuspojava koje bolesnici dobro podnose.¹⁰⁰ Sertralin i paroksetin su antidepresivi koji se najčešće koriste, iznimno su učinkoviti, a bolesnici se rijetko tuže na nuspojave, uzimaju ih redovito i duže u odnosu na druge antidepresive.^{101,102} Navodimo rezultate citiranih studija koje ukazuju da liječenje depresije s 20 mg paroksetina i 50 mg sertralina dovodi do povlačenja depresivnih

simptoma, uz napredak u kvaliteti života te pozitivan pomak u toleranciji na vježbanje (hodanje).¹⁰¹⁻¹⁰³ Kod pacijenata s blažom depresijom učinkovite su socio-ekonomske mjere uz obvezu prestanka pušenja. Psihoterapija izbora je kognitivno-bihevioralna terapija, osmišljena za promoviranje samostalne tjelesne aktivnosti uz minimalnu ovisnost o osoblju.¹⁰⁴ Psihoterapijske metode u programu rehabilitacije u kombinaciji s farmakoterapijom dovode do poboljšanja raspoloženja i povećavaju učinkovitost vježbanja.¹⁰³ Važno je educirati i senzibilizirati medicinsko osoblje i obitelj kako bi opetovano poticali oboljele na povećanu aktivnost, pridržavanje preporučenog liječenja te uključivanje u psihoterapijske i socijalno-edukativne programe vježbanja, namijenjene oboljelima od KOPB-a.¹⁰⁵

1.2.3. Epilepsija

Epilepsija je jedna od najučestalijih kroničnih neuroloških bolesti, predstavlja ozbiljan medicinski i socijalni problem, a trećina oboljelih je farmakorezistentna. Danas se smatra da oko 50 milijuna ljudi boluje od epilepsije. Incidencija epilepsije u razvijenim zemljama iznosi oko 80 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje. U raznim studijama ova stopa varira između 50 i 120 slučajeva na 100 000 stanovnika, s prevalencijom od 5 do 10 oboljelih na 1000 ljudi.¹⁰⁶⁻¹¹¹ Epileptički napadaj posljedica je abnormalnog i ekscitativnog sinkroniziranog izbijanja skupine neurona u moždanoj kori. Klinički se manifestira naglim i prolaznim poremećajem funkcije SŽS-a i pratećom širokom lepezom mogućih motornih, senzornih, psihičkih ili autonomnih fenomena, sa ili bez gubitka, odnosno poremećaja svijesti.¹¹²⁻¹¹³ Epilepsija se definira kao stanje, odnosno

bolest u kojoj se opetovano javljaju neprovocirani, spontani epileptički napadaji. Uvriježeno je postaviti dijagnozu epilepsije nakon dva neprovocirana napadaja u razdoblju od 6 mjeseci, odnosno nakon tri ili više napadaja u dužem vremenskom razdoblju. Provociranim epileptičkim napadajima prethodi jasan i neposredan uzrok, primjerice akutno cerebralno zbivanje (moždani udar, trauma ili infekcija) ili sustavni, metabolički ili toksički disbalans. Takvi su napadaji obično izolirani i ne ponavljaju se nakon što je uzrok otklonjen. Epilepsije se dijele na idiopatske, simptomatske i kriptogene. Idiopatske epilepsije nisu povezane s moždanim lezijama, drugim neurološkim abnormalnostima ili mentalnim oštećenjima i uglavnom imaju tendenciju samoograničavanja te dobro reagiraju na antiepileptike. Simptomatske epilepsije posljedica su moždanog oštećenja, primjerice tumorske bolesti, malformacije kortikalnog razvoja, ožiljka nakon moždanog udara ili traume mozga. Kriptogene epilepsije su one za koje se s obzirom na kliničku manifestaciju pretpostavlja da su po prirodi simptomatske, ali se današnjom konvencionalnom dijagnostikom ne može otkriti jasan uzrok, odnosno moždano oštećenje.¹¹²⁻¹¹³ Opći je stav kako će tehničkim napretkom i poboljšanjem neuroradioloških metoda, naziv za ove epilepsije biti izbačen iz uporabe te će ostati podjela na simptomatske i idiopatske epilepsije.¹¹³⁻¹¹⁴ Epilepsije se ovisno o vrsti napadaja mogu podijeliti u dvije velike skupine: parcijalne i generalizirane epilepsije, koje se opet dijele u više podskupina. Kod parcijalnih epilepsija, klinička slika napadaja i elektroencefalografski nalaz upućuju na inicijalnu aktivaciju skupine neurona ograničenu na dio jedne moždane hemisfere, obično manji dio jednog režnja. Kod generaliziranih epilepsija, klinička slika napadaja i elektroencefalografski nalaz upućuju na aktivaciju neurona obje moždane hemisfere. Ako je početak napadaja posljedica patološke, hipsinkrone ekscitacije skupine

neurona jednog režnja jedne hemisfere, pa se patološka aktivnost naknadno širi na neurone obje moždane hemisfere, takve napadaje nazivamo sekundarno generaliziranim napadajima, odnosno sekundarno generalizirane epilepsije. Ukoliko na samom početku napadaja dolazi do patološke aktivacije neurona u obje hemisfere, takve epilepsije nazivamo primarno generalizirane epilepsije.¹¹²⁻¹¹⁴ Općenito gledajući, većina bolesnika s epilepsijom ima dobru prognozu. Elektroencefalografskim snimanjem mozga (EEG) snimaju se normalni i abnormalni električni potencijali kore mozga. Liječenje treba započeti nakon što su uslijedila dva i više napadaja, ili nakon jednog napadaja ako u EEG-u postoje izrazite promjene. Liječenje epilepsija može se podijeliti na farmakološko i neurokirurško.^{114,115} Osim farmakoterapije, bolesnicima se preporučuje pridržavanje određenog načina života, pri čemu se misli na kvalitetan i dovoljno dug san, pravilan ritam prehrane i izbjegavanje stimulirajućih čimbenika.¹¹⁵

1.2.3.1. Depresija u bolesnika oboljelih od epilepsije

Najčešća psihička bolest koja se javlja u komorbiditetu s epilepsijom je depresija, a njezina se učestalost procjenjuje na 35% u istraživanjima temeljenima na široj populaciji. U bolesnika kod kojih epileptički napadaji nisu pod kontrolom, učestalost je 50%, a u bolesnika s kontroliranim napadajima ona se kreće od 10 do 20%.¹¹⁶⁻¹²¹ Unatoč opće poznatim podacima i komplikacijama koje se vežu uz učestalost depresije u oboljelih od epilepsije, depresija se i dalje u značajnom broju bolesnika ne prepoznaje ili nije adekvatno i dovoljno dugo liječena.^{116,117} Obiteljska anamneza pozitivna je u velikom broju bolesnika oboljelih od epilepsije i afektivnih poremećaja.¹¹⁷⁻¹²⁰ Depresija značajno snižava kvalitetu života oboljelih od epilepsije i glavni je čimbenik rizika za veći broj suicida u navedenoj

skupini bolesnika u odnosu na opću populaciju.¹¹⁸ *Mendez i sur.*, u ispitivanju na 175 ambulantnih pacijenata nalaze simptome depresije u 55% ispitanika.¹²⁰ *Carson i sur.* ispitivali su depresiju na uzorku bolničkih pacijenata liječenih od epilepsije, a depresivni poremećaj dijagnosticiran je u 40% pacijenata, od kojih je 26% pokazivalo znakove teške depresije.¹²² Učestalost depresivnih poremećaja ovisi o težini epilepsije i lokalizaciji epileptogenog žarišta.¹²³ Bolesnici s epileptogenim žarištem u sljepoočnom režnju refrakterni su na terapiju i često reagiraju nuspojavama na liječenje antidepresivima, a učestalost depresije u navedenih bolesnika veća je od 50%.^{124,125} Simptomi depresije i primarne bolesti dijele se prema svojoj vremenskoj korelaciji s obzirom na pojavu napadaja: na simptome koji se javljaju prije početka napadaja (preiktalno razdoblje), nakon napadaja (postiktalno razdoblje), simptome kao odraz samog napadaja (iktalno razdoblje) te na simptome potpuno nevezane za napadaj (interiktalno razdoblje).¹²⁶⁻¹²⁹ Interiktalna depresija kod pacijenata koji imaju epilepsiju uobičajeno se manifestira kao kronična depresija koja najčešće sličí distimiji s endogenim karakteristikama i isprekidanim tijekom.^{119,129} Blumer je tu vrstu depresije nazvao interiktalnim disforičnim poremećajem, s razdražljivošću kao dominantnim simptomom, a uz anhedoniju javlja se osjećaj beznađa i bespomoćnosti te povremeno euforično raspoloženje praćeno strahom i tjeskobom.¹²⁹ Iktalna depresija klinički je izraz za jednostavni parcijalni napadaj kod kojeg se simptomi depresije javljaju kao prevladavajući pokazatelj, najčešće su kratki i stereotipni, javljaju se nevezano i povezani su s ostalim iktalnim pojavama, kao što je aura. Psihičke tegobe javljaju se u 25% pacijenata kod kojih je prisutna aura, a afektivni poremećaji s dominantnom promjenom raspoloženja javljaju se u dvije trećine spomenutih pacijenata. Najčešći simptomi su: anhedonija, osjećaj krivnje i razmišljanje o samoubojstvu.^{116,130} Preiktalna depresija javlja se u obliku disforičnog raspoloženja prije napadaja, prodromalni

simptomi mogu trajati satima ili se pojaviti jedan do dva dana prije napadaja, promjena raspoloženja naglašenija je u 24 sata prije napadaja.^{116,117,130} *Kanner i sur.* prepoznali su postiktalne simptome depresije kod 43% pacijenata sa slabo kontroliranim parcijalnim napadajima. Simptomi su se pojavili u roku od 72 sata nakon napadaja u više od 50% pacijenata, a dvije trećine prepoznatih simptoma trajalo je u prosjeku 24 sata.^{117,128} Značajke promijenjene osobnosti i pojedini modeli ponašanja, kao što je naučena bespomoćnost, faktori su rizika za javljanje depresije kod bolesnika koji boluju od epilepsije. Brojna istraživanja pokazuju povezanost strukturalnih i funkcionalnih anomalija u neuroslikovnim prikazima sa simptomima depresije te težinu depresivnih simptoma s poremećajima sljepoočnog režnja.^{116,117,124} *Quiske i sur.* su kod epilepsije temporalnog režnja, koristeći Beckovu samoocjensku ljestvicu i magnetsku rezonancu, otkrili da bolesnici s mezijalnom temporalnom sklerozom imaju najveći skor na skali depresivnosti.¹³² *Schmitz i sur.* ukazuju na visok stupanj depresije u pacijenata sa smanjenom perfuzijom sljepoočnog i čeonog režnja nakon snimanja s jednofotonskom emisijskom kompjutoriziranom tomografijom.¹³³ *Perrine i sur.* ukazuju na značajno snižene neuropsihologijske funkcije i kvalitetu života u bolesnika koji boluju od depresije i epilepsije.¹³⁴ Loši psihosocijalni uvjeti, stres, društvena stigmatizacija, ograničenja kod zapošljavanja, nameću se kao dodatni prediktori razvoja depresije kod oboljelih od epilepsije. Jačina napadaja, nezaposlenost i gubitak vozačkog statusa faktori su koji najsnažnije djeluju na razvoj depresije i smanjuju kvalitetu života.¹³⁴ *Lehrner* ukazuje na slabu kvalitetu života u pacijenata kod kojih je dobra regulacija broja i jačine napadaja, ali nije liječena depresija, a *Gilliam* upućuje na snažnije simptome depresije u pacijenata sa slabo reguliranom epilepsijom i lošim psihosocijalnim uvjetima.^{135,136} Kod bolesnika koji boluju od epilepsije suicidalno ponašanje se deset puta češće javlja nego u općoj populaciji,

a postotak broja samoubojstava višestruko raste kada se u komorbiditetu javlja i depresivni poremećaj.^{131,136,137} Pristup liječenju depresije kod bolesnika oboljelih od epilepsije je multidisciplinarnan, a sastoji se od pažljivo odabrane farmakoterapije, u prvom redu antidepresiva, kognitivnih i bihevioralnih psihoterapijskih metoda, te ostalih socioekonomskih mjera. Preiktalne i iktalne depresije u najvećem broju slučajeva nije potrebno liječiti, a smanjenje učestalosti napadaja smanjuje pojavu tih oblika depresije.¹³⁷ Tijekom liječenja važno je pratiti nuspojave i interrekcije antidepresiva s antiepilepticima, a prije početka liječenja antidepresivima treba isključiti nastanak depresivne epizode kao posljedicu liječenja antiepilepticima ili povećanja njihove doze.^{116,138} Antidepresivi prvog izbora u liječenju depresije u bolesnika oboljelih od epilepsije su SIPPS-i, od kojih se najviše koriste sertralin i escitalopram, a nešto rjeđe fluvoksamin i paroksetin. SIPPS-i u odnosu na druge antidepresive imaju povoljan profil nuspojava, sigurni su s obzirom na sklonost izazivanja epileptičkih napadaja, a u slučaju predoziranja mogućnost smrtnog ishoda je iznimno mala.^{16,139} Sertralin, uz svoju značajnu učinkovitost na depresiju, razvija minimalne farmakokinetičke interrekcije s antiepilepticima, a kao alternativni i uvijek primjenjiv antidepresiv koristi se citalopram jer nema inhibitorni utjecaj na izoenzime P450.¹²⁵ Liječenje sertralinom počinje dozama 25–50 mg, uz povećavanje doze za 50 mg u intervalima od 3 tjedna dok se ne postigne željeni terapijski učinak ili se ne jave nuspojave.^{119,125,139} Antiepileptički lijekovi obično smanjuju razine antidepresiva, a antidepresivi povećavaju razine antiepileptičkih lijekova. Stigma, neinformiranost stručnjaka i needuciranost bolesnika o antidepresivima kao potencijalno opasnim lijekovima koji potiču epileptičke napadaje, predstavljaju glavnu prepreku u pravovremenom i pravilnom liječenju depresije.^{139,140} Rosenstein u svojim ispitivanjima otkriva da SIPPS-i rjeđe izazivaju napadaje od tricikličkih antidepresiva, a *Blumer i sur.*

potvrđuju da triciklički antidepresivi ne izazivaju napadaje pri terapijskoj koncentraciji u krvnoj plazmi, već se napadaji javljaju na početku liječenja ili nakon promjene doze lijeka, osobito ako titracija nije postupna.¹⁴¹⁻¹⁴³ Triciklički antidepresivi pokazuju dobru kliničku reakciju i rijetko izazivaju epileptičke napadaje, ali njihovo potencijalno kardiotoksično djelovanje i nuspojave razlog su rjeđe uporabe.^{141,144} Ispitivanja u kojima se depresija kod oboljelih od epilepsije liječila novim antidepresivima, ukazala su na dobar učinak, mali broj nuspojava, nisu izazivali epileptičke napadaje, a jedinu dvojbu predstavlja mali uzorak pacijenata. Inhibitori monoaminoooksidaze ne izazivaju napadaje kod pacijenata koji ne boluju od epilepsije, a vrlo ih rijetko potiču kod oboljelih, učinkoviti su i dobro se podnose. Ograničenja u uporabi i propisivanju vezuju se uz kardiološke nuspojave, posebice hipertenziju kao posljedicu interrekcija s hranom bogatom tiraminom ili lijekovima.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Bupropion, maprotilin, i amoksapin pokazuju najjača prokonvulzivna svojstva te ih treba izbjegavati u oboljelih od epilepsije.¹⁴⁶ Elektrostimulativna terapija nije kontraindicirana kao metoda liječenja u pacijenata koji boluju od depresije i epilepsije, dobro se podnosi i primjenjuje kod farmakorezistentnih pacijenata.¹⁴⁷ Poremećaji raspoloženja u oboljelih od epilepsije često su liječeni neadekvatnom dozom psihofarmaka ili nedovoljno dugo, a studije ukazuju i na visok postotak nesuradljivosti bolesnika.¹⁴⁸ Navedeni podaci razlog su za nužnost multidisciplinarnog pristupa liječenju koji osim farmakološke intervencije, uključuje aktivno psihoterapijsko liječenje, a vrstu psihoterapijskog liječenja treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Kognitivno-bihevioralna psihoterapija, edukacija i suportivna psihoterapija omogućavaju lakše podnošenje stresnih situacija i ograničenja koja se nameću u životu oboljelih od epilepsije. Gillham potvrđuje da bolesnici u redovitom psihoterapijskom tretmanu iskazuju značajno poboljšanje raspoloženja, kontrolu simptoma depresije i anksioznosti, te značajno manji broj napadaja.¹⁴⁹

Uključivanje bolesnikove najbliže okoline, obitelji i partnera može znatno unaprijediti liječenje i suradljivost oboljelih.¹⁵⁰

1.2.4. Dijabetes

Dijabetes je poremećaj metabolizma karakteriziran kroničnom hiperglikemijom kao posljedicom poremećenog izlučivanja ili djelovanja inzulina. Dijagnoza dijabetesa postavlja se na osnovi mjerenja glukoze u krvi natašte, testa opterećenja sa 75 g glukoze (OGTT) i testom glikoliziranog hemoglobina (HbA1c). Dijabetes se dijagnosticira kada koncentracije glukoze u krvi natašte mjerene dva različita dana iznose 7,0 mmol/l (126 mg/dl) ili više, a OGTT vrijednost u 120 minuta: kapilarna plazma: 12,2 mmol/L, venska plazma: 11,1 mmol/L ili više. Navedenim testom, u kojem se hemoglobin mijenja kada se na njega veže glukoza, ispituju se koncentracije hemoglobina A1c.^{151,152} Test se koristi u dijagnostici i u praćenju efikasnosti liječenja, a očekuju se vrijednosti glikoliziranog hemoglobina manje od 6. Izmjerena razina glukoze natašte daje podatak o trenutnom stanju glikemije, a razina HbA1c daje podatak o stanju glikemije tijekom duljeg razdoblja. Najčešći opći tjelesni simptomi dijabetesa su: često i obilno mokrenje, žeđ, glad, gubitak na tjelesnoj težini, umor, opća slabost praćena zamagljenim vidom.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Dijabetes dijelimo na tip 1 i tip 2. Dijabetes tipa 2 razvija se postupno i polako u odraslih, u početnoj fazi može se liječiti dijetom i tjelovježbom, a kasnije lijekovima i inzulinom.¹⁵³⁻¹⁵⁴ Dijabetes tipa jedan javlja se najčešće kao posljedica autoimune reakcije, karakterizira ga postupno propadanje beta stanica pankreasa, koje proizvode inzulin. Proces propadanja može biti dugotrajan i podmukao sve do potpunog

nestanka inzulina. Bez inzulina koji pokreće glukozu u stanice razvija se hiperglikemija, a budući da tijelo ne može koristiti šećere, oni se urinom izlučuju iz tijela čime je život oboljelih ugrožen. Spomenuti tip dijabetesa javlja se u 7 do 10% svih slučajeva, može se pojaviti u bilo kojoj dobi, uobičajeno u djetinjstvu pa do tridesete godine života, ovisi o genskoj predispoziciji i faktorima okoline (virusi). Terapija izbora je inzulin.¹⁵³⁻¹⁵⁵

Dijabetes tipa dva najčešći je oblik bolesti i javlja se u 90% slučajeva, kombinacija je nedovoljnog lučenja inzulina i nemogućnosti inzulina da pravilno djeluje na ulaz glukoze u stanicu. Zbog oštećenja beta stanica pankreasa oboljeli proizvode nedovoljne količine inzulina za savladavanje rezistencije na inzulin, ili proizvode normalne količine inzulina, ali uslijed poremećaja u stanicama jetre i mišića dolazi do otpornosti na inzulin. Inzulin se veže za stanične receptore pa glukoza ne može ući u stanicu.¹⁵³⁻¹⁵⁵

Procjena je da trenutno oko sto milijuna ljudi boluje od ove bolesti, a stručnjaci predviđaju da će se do 2010. godine taj broj udvostručiti.¹⁵⁶ Pojavu dijabetesa mogu izazvati bolesti koje oštećuju pankreas: upale, tumori, operacije, uporaba nekih lijekova, poremećaji gena i hormonalni poremećaji. Pretilost je vrlo učestala kod osoba s dijabetesom, a masno tkivo oko abdomena i na gornjem dijelu tijela dovodi se u svezu s inzulinskom rezistencijom, srčanom bolešću, visokim krvnim tlakom, moždanim udarom i povišenim kolesterolom. Pušači su podložniji šećernoj bolesti tipa 2 i njezinim komplikacijama, a značajan je i genetski faktor.¹⁵⁷ Bolest obično počinje postupno i napreduje polagano. Simptomi su prekomjerna žeđ, pojačano mokrenje, umor, zamagljen vid i gubitak težine, gljivične infekcije, promjene na desnim, pogoršanje vida, svrbež, impotencija i neobični osjeti u ekstremitetima. Najčešće komplikacije su hipoglikemija i ketoacidoza.^{153,154} Hipoglikemija je stanje u kojem koncentracija glukoze padne ispod normalnih vrijednosti, a nastaje kao posljedica liječenja, odnosno

davanja inzulina ili lijekova koji oslobađaju inzulin.¹⁵⁴ Dijabetes se danas uspješno liječi kombinacijom farmakoterapije i pripravaka inzulina, ali zbog često nekontrolirane koncentracije glukoze u krvi javlja se velik broj komplikacija i sekundarnih bolesti.^{158,159} U bolesnika kod kojih bolest nije dobro kontrolirana ili traje dugo, što za posljedicu ima velik broj komplikacija primarne bolesti, otkrivena je visoka prevalencija psihičkih bolesti. Učinkovitom terapijom i postizanjem kontrole dijabetesa te liječenjem psihičkih poremećaja koji se često javljaju u komorbiditetu, postiže se bolja suradljivost i kvaliteta života oboljelih.¹⁶⁰

1.2.4.1. Depresija u bolesnika oboljelih od dijabetesa

Bolesnici koji boluju od dijabetesa tipa 2 imaju dva do tri puta veću šansu oboljeti od depresivnog poremećaja u odnosu na opću populaciju.¹⁶¹ Metaanalizom studija otkrivena je prevalencija depresije od 30 do 40% u komorbiditetu s dijabetesom, a liječi ih se svega trećina.^{161,162,163} Dvije trećine pacijenata koji boluju od dijabetesa i depresije bolesni su dvije ili više godina, a veći broj ispitanika imao je dosad nekoliko depresivnih epizoda, dok je recidiv depresivnog poremećaja u vremenu od pet godina otkriven u 80% ispitanika.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Depresija u bolesnika oboljelih od dijabetesa viša je u žena (28%) u odnosu na muškarce (18%), značajno je viša u nekontroliranim (35%) u odnosu na kontrolirane studije (25%), viša je u kliničkim uzorcima (32%) i samoocjenskim upitnicima (33%) u odnosu na standardizirane dijagnostičke razgovore (21%).¹⁶⁶ Navedena istraživanja ukazuju na razvoj depresije kao posljedice dugogodišnjeg nekontroliranog ili neadekvatno liječenog dijabetesa, a što za posljedicu ima povećani broj komplikacija primarne bolesti.¹⁶⁷ Rezultati ispitivanja provedenih u našoj zemlji na Klinici za dijabetes "Vuk Vrhovac" u Zagrebu,

ukazuju na prevalenciju depresije u oboljelih 22 – 33%, što ovisi o mjernom instrumentu ispitivanja. Značajno veći broj depresivnih ispitanika ženskog je spola, a spomenuti rezultati odgovaraju rezultatima većine europskih i svjetskih ispitivanja.^{167,168} Depresija se povezuje s većom funkcionalnom nesposobnošću, lošijim pridržavanjem preporuka o prehrani i vježbanju, neuzimanju redovite terapije i neredovitim kontrolama oboljelih od dijabetesa.^{169,170} Depresija isto tako može biti uzrok slabe regulacije glukoze temeljena na osovini hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, što dovodi do povećane razine kortizola te slijedom i povećanja glukoze u krvi. *Lustman i sur.* smatraju da hormonalne promjene uzrokovane depresijom mogu utjecati na razinu kortizola u tijelu te oslabiti toleranciju na inzulin.¹⁷¹ Komplikacije dijabetesa češće su i intenzivnije u oboljelih od anksioznih i depresivnih poremećaja što značajno povećava troškove liječenja i mortalitet.^{172,173} Bolesnici koji boluju od dijabetesa tipa 2, a koji istodobno koriste inzulin, značajno češće obolijevaju od depresije i njezinih težih oblika i značajno češće razvijaju makrovaskularne i mikrovaskularne komplikacije.^{172,173} Povećane razine HbA1c-a povezuju se s depresijom i slabom reakcijom na početno liječenje uz teže komplikacije dijabetesa.¹⁷⁴ Dijabetes i neku drugu kroničnu bolest imalo je 34% ispitanika, 25% ispitanika imalo je dijabetes i dvije kronične tjelesne bolesti, a 19% imalo je dijabetes i tri ili više kroničnih tjelesnih bolesti.^{173,174} Depresija može povećati opasnost od komplikacija dijabetesa zbog povećanog rizika koji se povezuje sa štetnim i nekontroliranim ponašanjem. Neadekvatna prehrana, pušenje, slaba briga i kontrola vlastitog zdravlja uz neuroendokrine i abnormalnosti autonomnog živčanog sustava povezuju se s depresijom.^{175,176} Liječenje depresije u oboljelih od dijabetesa provodi se kombinacijom farmako i psihoterapijskih metoda, psihološkom edukacijom oboljelih u svrhu poticanja kontrole provođenja terapije i redovitog vježbanja. Depresija se liječi antidepresivima, a SIPPS-i se kao i u drugim

kroničnim tjelesnim bolestima koriste kao lijekovi prvog izbora. Od psihoterapijskih tehnika značajni napredak u pogledu stabilizacije i kontrole raspoloženja, kao i glikemijske kontrole uz terapiju antidepresivima, postignut je primjenom kognitivno-bihevioralne psihoterapije.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ Uspješnost liječenja depresije u oboljelih od dijabetesa najčešće je ispitivana sertralinom. Liječenje sertralinom je jednostavno, sigurno, lako dostupno i uspješno, te oboljelima ublažava patnju, onesposobljenost i poteškoće koje dolaze s pojavom depresije.^{177,181} Problemi vezani uz liječenje depresije su njezin dug tijek, obveza svakodnevnog uzimanja lijeka te velika mogućnost pojave nove ponavljajuće depresivne epizode.¹⁸¹ Triciklički antidepresivi koriste se rijetko zbog velikog broja nuspojava, a novi antidepresivi još nisu dovoljno istraženi. *Lustman i sur.* iznose u svom istraživanju podatak slabije kontrole glikemije u dijabetičara koji su uzimali triciklički antidepresiv nortriptilin, dok su ispitanici liječeni selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina uz kontrolu depresivnog raspoloženja dobro kontrolirali glikemiju.^{178,179} Rezultati ispitivanja provedeni na depresivnim bolesnicima koji boluju od dijabetesa pokazali su da je liječena skupina imala niži HbA1c od neliječene skupine i da je u skupini liječenih ispitanika 85% imalo manje simptoma depresije nakon šest mjeseci liječenja.¹⁸⁰⁻¹⁸² Studija praćenja depresije, glikemije, HbA1c i kvalitete života u bolesnika koji su liječeni paroksetinom ukazuje na značajno poboljšanje navedenih parametara u prva tri mjeseca liječenja, a u razdoblju od godine dana stanje se postupno pogoršava, što ukazuje na probleme suradljivosti tijekom duljeg liječenja.¹⁸³ Egede u svom ispitivanju ukazuje na velik broj stigmatizirajućih stavova bolesnika i njihove okoline vezanih uz psihičke poremećaje. Oboljeli od dijabetesa doživljavaju depresiju kao tešku bolest koja najčešće pogađa nekog drugog, pretežito kolegu ili susjeda, koji također boluje od dijabetesa.¹⁸⁴ Kognitivno-bihevioralna terapija je psihoterapija izbora, primjenom koje bolesnici mijenjaju svijest o svojoj bolesti i navike

kako bi se lakše nosili s njezinim komplikacijama. Objavljena ispitivanja ukazuju da ispitanici podvrgnuti psihoterapiji uz napredak u rezultatima depresije pokazuju i poboljšanje u kontroli glikemije.¹⁸⁵ Postotak recidiva u skupini ispitanika liječenih kognitivno-bihevioralnom terapijom i antidepresivima iznosi 30,8%, dok u skupinama ispitanika liječenih samo antidepresivima 47,2%, a u kontrolnoj skupini ispitanika koja je dobivala placebo 70,2%, što ukazuje na potrebu kombiniranog farmako-psihoterapijskog liječenja.¹⁸⁵ Povjerenje stvoreno između liječnika i bolesnika doživljava se kao osnova terapijskog saveza, a rezultati navedenih istraživanja ukazuju na potrebu multidisciplinarnog pristupa bolesnicima sa širokim timom stručnjaka. Takav tim čine: dijabetolozi, psihijatri, specijalisti drugih profila u svrhu lakše kontrole komplikacija osnovne bolesti, psiholozi, socijalni radnici, radni terapeuti uz educirane medicinske sestre kako bi osim neophodnog sustavnog liječenja radili i na edukaciji oboljelih.^{186,187} Edukacija i liječenje oboljelih ne obuhvaća samo kontrole, već je važno u oboljelih razviti brigu za vlastito zdravlje koja se očituje u redovitom uzimanju propisane terapije, redovitom vježbanju i brizi o prehrani. Rezultati ispitivanja ukazuju da već subklinički simptomi depresije u bolesnika izazivaju bezvoljnost te potiču oboljele od dijabetesa na nepridržavanje mjera samozaštite i kontrole. Teži oblici depresije značajno otežavaju primarnu bolest, ubrzavaju funkcionalna oštećenja i razvoj intolerancije glukoze.¹⁸⁷ Zaključak je da praćenje i liječenje depresije u oboljelih od dijabetesa postaje nužnost, provodi se multidisciplinarno u timu i trebalo bi ga individualno prilagođavati s obzirom na potrebe i komplikacije svakog oboljelog.¹⁸⁸

1.2.5. Hipotireoza

Hipotireoza je poremećaj metabolizma uzrokovan smanjenjem količine hormona štitne žlijezde u tijelu. Primarna kao posljedica poremećaja štitne žlijezde javlja se u 95% slučajeva, a sekundarna kao posljedica poremećaja nadzornih mehanizama štitne žlijezde u hipofizi i hipotalamusu mnogo rjeđe, u svega 5%.¹⁹⁰ Učestalost raste s dobi, češće se javlja u žena. Prevalencija hipotireoze u općoj populaciji iznosi 4% do 9%.^{189,190} Vrijednosti hormona u krvi mogu biti povišene, snižene ili u granicama normale, a poremećaj se nalazi na stanicama tkiva koje nemaju receptore za hormone štitne žlijezde te njihov učinak izostaje.¹⁹⁰ Primarnu hipotireozu uzrokuje nedostatak joda u prehrani (endemska gušavost) ili čak u 90 % slučajeva kronični autoimuni upalni proces (Hashimotov tiroiditis), u kojem imunološki sustav prepoznaje vlastite strukture (tiroidna peroksidaza) kao tuđe i na njih reagira stvaranjem protutijela.^{191,192} Hipotireoza može nastati i kao posljedica liječenja hipertireoze kirurškim putem ili radioaktivnim jodom, a kongenitalna hipotireoza javlja se u novorođenčadi. Važno je rano otkrivanje odmah po porodu i liječenje kako bi se spriječio razvoj teške mentalne retardacije i zastoj u rastu i razvoju djeteta. Hipotireoza, ovisno o stupnju težine, izaziva različiti stupanj invaliditeta, a u najtežim slučajevima miksedomsku komu i smrt.¹⁹³ Dijagnosticiramo je na temelju simptoma i određivanje hormona TSH u serumu. Koncentracija hormona TSH povećana je u primarnoj hipotireozu, a u sekundarnoj obično smanjena ili normalna. Dodatno se koriste i testovi određivanja slobodnog T4 (fT4) u serumu, određivanja autoantitijela, scintigrafija i ultrazvuk štitne žlijezde.¹⁹⁴ Hipotireoza se može opisati kao usporavanje tjelesne i mentalne funkcije, a simptomi se razvijaju postupno i često su nespecifični. Budući su sve stanice u tijelu zahvaćene

nedostatkom hormona, prisutni su simptomi iz različitih organa i organskih sustava. Opseg simptoma ovisi o težini bolesti, manjku hormona i brzini kojom se poremećaj razvija. Opći simptomi uključuju umor, tromost, usporenost pokreta i govora, porast tjelesne mase, nepodnošenje hladnoće, pospanost, emocionalnu labilnost, bezvoljnost, teškoće s koncentracijom, smanjen apetit i depresiju.^{191,193} Koža postaje blijeda, suha i zadebljana. Kosa je oštra i tanka te pojačano opada, obrve mogu nestati, nokti postaju krhki. Bolesnici otiču oko očiju, imaju zamagljen vid, usporeni srčani ritam, hipertenziju i povišenu razinu kolesterola u krvi.^{191,193} Određivanje razine TSH najosjetljiviji je test jer može biti povišen čak i kod blagog smanjenja funkcije štitne žlijezde.¹⁹⁴ Većina bolesnika ima kroničnu, dugotrajnu hipotireozu što zahtijeva doživotno liječenje. Cilj liječenja je uspostaviti normalnu razinu TSH i hormona štitne žlijezde u krvi te ublažiti simptome. Terapija podrazumijeva nadomjestak hormona štitne žlijezde u obliku tableta, a pravilno liječenje rješava bolesnika svih simptoma hipotireoze. Liječenje se provodi sintetskim hormonima kao što je levotiroksin, čija se doza mora postupno individualno prilagoditi.^{195,196} Poboljšanje se većinom počinje zamjećivati dva tjedna nakon početka terapije. Kod osoba s teškim oblikom bolesti može proći nekoliko mjeseci do potpunog oporavka. Promjene raspoloženja u vidu depresije te drugi psihički poremećaji najčešće se javljaju u komorbiditetu oboljelih od hipotireoze, često dolazi do maskiranja simptoma, a time otežane dijagnostike i liječenja.¹⁹⁷

1.2.5.1. Depresija u bolesnika oboljelih od hipotireoze

Hipotireoza i depresija dvije su međuovisne bolesti isprepletene simptomatologije, a relativno je malen broj ispitivanja koja ukazuju na češću pojavnost depresivnog raspoloženja bolesnika sa smanjenom aktivnošću štitne žlijezde, u odnosu na opću populaciju.^{197,198} Snižene vrijednosti hormona štitne žlijezde nalaze se u velikom broju depresivnih bolesnika koji ne boluju od hipotireoze, stoga ne čudi što u redovitoj psihijatrijskoj praksi praćenje ovih hormona spada u rutinsku obradu bolesnika.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Prevalencija depresije u oboljelih od hipotireoze kreće se od 17 do 27%, ovisno o populaciji, osjetljivosti izabranog upitnika te duljini trajanja bolesti.^{197,200-202} Anksiozni i depresivni poremećaji psihičke su bolesti koje se najčešće javljaju u oboljelih od hipotireoze.^{198,203-205} Velik broj simptoma hipotireoze su i simptomi depresije, a najčešće su to umor, opća tjelesna slabost, fluktuirajuća anksioznost, gubitak libida i kognitivna disfunkcija.²⁰⁵ Prema dostupnim podacima, kojih je iznimno malo, 10 - 15% depresivnih bolesnika ima snižene vrijednosti hormona štitne žlijezde, a najčešće disfunkcije štitne žlijezde javljaju se postpartalno, gotovo kod svake desete žene koja je rodila.^{199,200} Dokazana je dva do tri puta veća prevalencija depresivnih simptoma u bolesnika koji boluju od subkliničke hipotireoze nego u zdravih osoba u Almeidaovoj studiji u kojoj je depresiju ispitivao Beckovom samoocjenskom ljestvicom za depresiju.^{202,203} Izdvaja se podatak o visokom stupnju refrakternosti na terapiju i liječenje hipotireoze u bolesnika koji u komorbiditetu boluju od depresije i anksioznih poremećaja. U spomenutoj skupini ispitanika izdvaja se hormonalna neravnoteža tiroksina (T4) i tiroid-stimulirajućeg hormona (TSH).²⁰³⁻²⁰⁵ Teži oblici depresivnog poremećaja potvrđeni su kod bolesnika kod kojih su potvrđene visoke koncentracije

antitijela štitne žlijezde, tako da se redovitim praćenjem istih može pratiti liječenje i prognoza osnovne bolesti kao i depresije.^{206,207} Podaci iz literature ukazuju na povezanost neurotransmitterske aktivnosti s hormonima štitne žlijezde, koja ima značajan utjecaj na aktivnost središnjeg živčanog sustava. *Marangell i sur.* u svom radu iznose hipotezu da se tireotropni otpušajući hormon ponaša kao neurotransmiter koji ima antidepresivni učinak.²⁰⁸ *Cleare i sur.* u svom ispitivanju nalaze povišene koncentracije TSH, čime sugeriraju da u hipotireozu bolesnici imaju smanjenu aktivnost središnjeg 5-hidroksi tiramina u mozgu.²⁰⁹ Uvriježeno razmišljanje da se liječenjem hipotireoze liječi i depresija prema dosad objavljenim radovima, pokazalo se ispravnim samo kod manjeg broja bolesnika, dok je za većinu potrebno sustavno liječenje uvođenjem antidepresiva i drugih terapijskih tehnika. Rezultati ispitivanja pokazuju kako je terapija hormonima štitne žlijezde dobra potpora liječenju depresije, posebice u žena.^{210,211} Antidepresivi prvog izbora u liječenju depresije kod bolesnika oboljelih od hipotireoze su SIPPSS-i jer su manje sedativni od ostalih antidepresiva, ne izazivaju spomenute nuspojave i spadaju u sigurne lijekove.^{16,211} Sertralin je među SIPPSS-ima kao antidepresiv postigao najbolji učinak u liječenju depresije i hipotireoze.^{210,211} Antidepresivi drugog izbora su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, a tek treći izbor su triciklički antidepresivi zbog velikog broja nuspojava. Objavljeni radovi ukazuju da bolesnici oboljeli od hipotireoze loše podnose tricikličke antidepresive jer kod oboljelih izazivaju antikolinergičke nuspojave i brze, cikličke promjene raspoloženja.^{212,213} Rezultati ispitivanja triju antidepresiva iz različitih skupina ukazuju da kroz različite mehanizme djelovanja različito utječu na razinu hormona štitne žlijezde. Tijekom spomenutih ispitivanja nije nađena povezanost u promjenama vrijednosti T4 hormona, s poboljšanjem rezultata na skalama za mjerenje stupnja

depresije. Nađena je pozitivna korelacija vrijednosti bazalnog TSH u odnosu na promjene na Hamiltonovom upitniku za određivanje stupnja depresije u skupini bolesnika liječenih sertralinom, a negativna korelacija u skupinama bolesnika liječenih reboksetinom i nortriptilinom.^{201,210,213} Kvaliteta života pacijenata koji boluju od hipotireoze i depresivnog poremećaja značajno je snižena, a nakon primjene supstitucijske terapije ona se samo minimalno poboljšava.²¹⁵ Na uzorku od 160 pacijenata liječenih supstitucijskom terapijom (tiroksinom), praćeno je stanje depresivnog raspoloženja i kvaliteta života, a pozitivan odgovor i poboljšanje kvalitete života iskazalo je svega četvrtina ispitanika.^{215,216} Na temelju spomenutih ispitivanja najučinkovitije liječenje pacijenata od hipotiroze i depresije je kombinacijom antidepresivne terapije uz već redovitu nadomjesnu terapiju. Zbog svega navedenog i iznimno malog broja objavljenih ispitivanja, nameće se potreba za praćenjem kvalitete života, stupnja depresije i vrijednosti hormona štitne žlijezde u bolesnika koji boluju od hipotireoze i depresije.

2. CILJ I HIPOTEZA

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je ispitati prevalenciju depresije u bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti: epilepsije, dijabetesa, astme, kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) i hipotireoze.

Neposredni ciljevi istraživanja su, liječenjem depresije antidepressivom sertralinom, ispitati:

1. promjenu u stupnju depresije,
2. promjenu u kvaliteti života.

Hipoteza disertacije

Prevalencija depresije u oboljelih od kroničnih tjelesnih bolesti veća je nego u općoj populaciji. Liječenjem depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika poboljšavaju se kvaliteta života i suradljivost.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Plan ispitivanja i ispitanici

Ispitivanje je provedeno u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Praćeni su ispitanici koji se redovito ambulantno liječe u endokrinološkoj ambulanti Klinike za internu medicinu, u ambulanti za epilepsiju Neurološke poliklinike KBC-a u Zagrebu, kao i u pulmološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti «Jordanovac». Ispitivanje je podijeljeno u dva dijela; u prvom dijelu ispitana je prevalencija depresije na uzorku od 2153 bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti: epilepsije, astme, kronične opstruktivne plućne bolesti, dijabetesa i hipotireoze. Prevalenciju i stupanj depresije ispitali smo Beckovom samoocjenskom ljestvicom tijekom redovitih ambulantnih kontrolnih pregleda. Ispitanici su potpisali informirani pristanak koji je odobrila etička komisija KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta u Zagrebu, a njime su potvrdili da dragovoljno prihvaćaju sudjelovanje u ispitivanju. U drugom dijelu ispitivanja metodom slučajnog odabira iz spomenutog uzorka depresivnih kroničnih tjelesnih bolesnika odabrano je 210 ispitanika. Broj praćenih ispitanika od pojedine bolesti određen je prema recipročnoj zastupljenosti oboljelih u ukupnom broju ispitanika. Spomenutu skupinu ispitanika činilo je 60 depresivnih bolesnika koji dulje od dvije godine boluju od dijabetesa, 60 depresivnih bolesnika koji dulje od dvije godine boluju od epilepsije i po 30 depresivnih bolesnika koji dulje od dvije godine boluju od astme, KOPB-a i hipotireoze. Ispitanici su prije uključivanja u ispitivanje bili u remisiji glede svoje primarne tjelesne bolesti, uzimali su terapiju za liječenje tjelesne bolesti i redovito pohađali kontrolne preglede. Depresivne kronične tjelesne bolesnike liječili smo sertralinom, antidepresivom

iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, kroz 24 tjedna, a ispitanici su prema napatku etičke komisije bili sami sebi kontrola. Tijekom liječenja u bolesnika je praćen stupanj depresije kroz tri psihijatrijska pregleda standardiziranim upitnikom MADRAS (Montgomery-Asberg) i promjena u kvaliteti života Q-LES-Q upitnikom za ispitivanje kvalitete života bolesnika. Praćen je i učinak liječenja depresije na promjene u tjelesnoj funkciji kroničnih tjelesnih bolesnika, promjenama u standardnim parametrima (FEV 1, EEG, T4 i TSH, HbA1c) na redovitim kontrolnim specijalističkim pregledima. Navedene pretrage spadaju u rutinski dio internističkih i neuroloških pregleda kroničnih tjelesnih bolesnika. Prvi dio istraživanja, u kojem je ispitana prevalencija i stupanj depresije, proveden je tijekom godine dana na uzorku od 2153 pacijenta u dobi od 18 do 80 godina koji su dragovoljno potpisali informirani pristanak, a liječe se i dolaze na kontrolne preglede u navedene ambulante. Ispitanici su podijeljeni prema spolu i prema dobi u tri skupine: prva od 18 do 30 godina, druga od 31 do 50 godina i treća skupina ispitanika starijih od 51 godine. Prevalenciju i stupanj depresije ispitali smo Beckovom samoocjenskom ljestvicom tijekom redovitih ambulantnih kontrolnih pregleda, koja je validirana i prevedena na hrvatski jezik te prilagođena ICD 10 kriterijima.²¹⁷ Pacijenti su Beckovu samoocjensku ljestvicu ispunjavali u vremenu dok bi čekali na svoj redoviti ambulantni pregled kod izabranog specijaliste. Beckova samoocjenska ljestvica korištena je dosad u velikom broju objavljenih studija kao odabirni test za ispitivanje depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika.²¹⁸ Ispitanici su podijeljeni na depresivne i one koji to nisu. Depresivni ispitanici podijeljeni su po skupinama intenziteta depresije u tri skupine: blaga, umjerena i teška depresivna epizoda s obzirom na rezultate koje su postigli na ispitnoj Beckovoj ljestvici. Ispitanici kod kojih je otkrivena depresivna epizoda upućivani su na pregled psihijatra na Klinici za internu medicinu i na Klinici za neurologiju u već

spomenutim ambulantama, čime se željela smanjiti stigmatizacija bolesnika glede psihijatrijske bolesti i povećati suradljivost ispitanika. Psihijatrijskim pregledom potvrđen je depresivni poremećaj, kao i njegov stupanj, u navedenih kroničnih tjelesnih bolesnika, a na temelju kliničkog iskustva i MKB-10, Međunarodne klasifikacije mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (Klinički opisi i dijagnostičke smjernice – deseta revizija).⁷ Drugi dio ispitivanja trajao je 24 tjedna. Uključeno je 210 depresivnih ispitanika koji su slučajnim odabirom putem računala izdvojeni iz skupine od 2153 kroničnih tjelesnih bolesnika, odnosno iz skupine od 542 kronična tjelesna bolesnika koji boluju i od depresije. Uključivani su ispitanici stariji od 18 godina koji su potpisali informirani pristanak za dragovoljno sudjelovanje u ispitivanju. Svaki od ispitanika koji boluje od depresije i tjelesne kronične bolesti liječen je antidepresivom iz skupine SIPP-a, sertralinom, i praćen kroz 24 tjedna. Potvrda o kroničnoj tjelesnoj bolesti i uzimanju predviđene terapije dobivena je iz uvida u dokumentaciju koja se vodi tijekom redovitih ambulantnih kontrolnih pregleda. Kriterije za uključivanje u skupinu ispitanika zadovoljili su bolesnici koji su na Beckovoj samoocjenjskoj ljestvici postigli rezultate za blagu, odnosno umjerenu depresivnu epizodu, od 12 do 26 bodova, a potom ih je pregledao psihijatar. Ispitanici koji su ispunili kriterije za tešku depresivnu epizodu ili depresivnu epizodu s psihotičnim simptomima, nakon psihijatrijskog pregleda nisu uključivani u navedeno ispitivanje. Ispitanici su dolazili na tri kontrolne posjete tijekom kojih je praćen i uspoređivan stupanj depresivnosti i promjena u kvaliteti života. Prva posjeta je i prvi dan ispitivanja, druga posjeta je nakon 8 tjedana liječenja, a treća, posljednja posjeta nakon provedenog liječenja od 24 tjedna. Prva posjeta ujedno je i prvi dan druge faze ispitivanja tijekom koje se u ispitanika ispituje depresija primjenom standardiziranog MADRAS (Montgomery-Asberg) upitnika. Tijekom prve posjete ispituje se i kvaliteta života

ispitanika primjenom standardiziranog Q-LES-Q upitnika za ispitivanje kvalitete života bolesnika. Oba su upitnika validirana, prevedena na hrvatski jezik i odobrena od nadležnih institucija za legalnu uporabu. S primjenom terapije antidepresiva sertralina započelo se drugi dan istraživanja. Na dan prve posjete svi su ispitanici dobili nekoliko tableta navedenog lijeka, naputak kako ga uzimati i nabaviti kod liječnika opće medicine. Lijek se uzima jednom dnevno u jutarnjim satima, poslije obroka, u dozi od 50 mg. Druga posjeta je 8 tjedana nakon uzimanja terapije, tijekom koje se u ispitanika ispituje depresija primjenom MADRAS upitnika, a kvaliteta života ispitanika primjenom Q-LES-Q upitnika. Treća posjeta je nakon 24 tjedna uzimanja antidepresivne terapije tijekom koje se također ispituje depresija primjenom MADRAS upitnika, a kvaliteta života ispitanika primjenom Q-LES-Q upitnika. Tijekom prve i posljednje posjete ispitanici su obavili i redovite tjelesne preglede kojima se inače prati stanje njihove kronične tjelesne bolesti. EEG se koristi za praćenje ispitanika oboljelih od epilepsije, spirometrija (FEV1) za ispitivanje ventilacijske funkcije pluća u bolesnika koji boluju od astme i KOPB-a, vrijednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) u krvi bolesnika koji boluju od dijabetesa te vrijednosti hormona (T4,TSH) u ispitanika koji boluju od hipotireoze. Plan ispitivanja prikazan je u tablici 1. Ispitanici kod kojih je depresija dijagnosticirana ranije (prije početka ispitivanja) i već uzimaju propisanu terapiju u liječenju depresije nisu uključeni u ispitivanje.

Tablica 1. Plan ispitivanja

Broj posjeta	BECK Samoocjenski upitnik za depresiju	MADRAS Upitnik Stupanj depresije	Q-LES-Q Upitnik za ispitivanje kvalitete života	Spirometrija, FEV 1 EEG, HbA1c T4, TSH
Odabirni posjet	+	0	0	0
Posjet 1. 1. dan	0	+	+	+
Posjet 2. 8. tjedan	0	+	+	0
Posjet 3. 24. tjedan	0	+	+	+

3.2. Postupci

3.2.1. Beckov upitnik za ispitivanje stupnja depresije (BDI)

Beckov upitnik za depresiju (BDI) osmislio je Aron Beck 1961. godine.²¹⁹ BDI je samoocjenska ljestvica i sastoji se od 21 pitanja, a na svako je moguće odgovoriti s četiri odgovora koja se ocjenjuju vrijednostima od 0 do 3. Ispituje se poremećaj raspoloženja, gubitak nade, osjećaj odbačenosti, nesposobnost za uživanje, osjećaj krivice, potreba za kaznom, mržnja prema sebi, samoosuđivanje, sklonost samoubojstvu, plačljivost, razdražljivost, poremećaj u odnosu s drugim ljudima, neodlučnost, negativna slika o sebi, nesposobnost za rad, poremećaj sna, umor, nedostatak apetita, mršavljenje, hipohondrija i gubitak libida. Prema napatku američkog psihijatrijskog društva 1996. godine, učinjena je revizija upitnika te se danas u ispitivanjima koristi revidirani BDI-II. Minimalni rezultat je 0, a maksimalni 63. Prosječni rezultati pokazuju da ispitanici koji su postigli do 11 bodova nemaju depresiju, a ispitanici koji su postigli rezultat od 12 do 28 bodova imaju blagu, odnosno umjerenu depresiju.²¹⁹⁻²²⁰ Teška depresivna epizoda dijagnosticira se kada je postignut rezultat veći od 28.²²⁰ BDI je uspješno korišten u velikom broju kliničkih ispitivanja stupnja depresije u općoj populaciji te u ispitivanjima depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika.^{221,222}

3.2.2. Montgomery-Asberg upitnik za ispitivanje depresije (MADRAS)

MADRAS upitnik osmislili su Montgomery i Åsberg 1979. godine. MADRAS je upitnik kojim se prati učinkovitost liječenja depresije.²²³ Iz literature je vidljivo da je MADRAS upitnik kojim se najčešće ispituje učinkovitost selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina u kliničkim ispitivanjima liječenja depresije.²²⁴ Koristi se i u značajnom broju ispitivanja u kojima je praćena učinkovitost antidepresiva u liječenju depresije kroničnih tjelesnih bolesnika.^{58,95,225} U ovom ispitivanju korištena je hrvatska verzija koja je validirana i službeno odobrena za ovo ispitivanje.²²⁶ Prate se i uspoređuju promjene u ukupnom rezultatu upitnika prije, tijekom i po završetku liječenja. Upitnik je sastavljen od deset podjedinica kojima se ispituje: raspoloženje i tuga, napetost, spavanje, apetit, nemogućnost osjećanja, energija, koncentracija, pesimistička i suicidalna promišljanja. Rezultati odgovora bilježe se vrijednostima 0, 2, 4 i 6, kojima se mjeri broj i stupanj jačine depresivnih simptoma. Normalne vrijednosti su 0, a simptomi teške depresije dosežu vrijednosti odgovora do 6. Raspon bodova postignut na upitniku kreće se od 0 do 60 bodova i što je rezultat veći, to je depresija teža.^{223,224}

3.2.3. Standardizirani upitnik za ispitivanje kvalitete života i životnog zadovoljstva

(Q-LES-Q)

Originalni upitnik sastoji se od 93 podjedinice, a skraćena verzija koja je češće u uporabi i prevedena je na hrvatski jezik sastavljena je od 16 podjedinica. Q-LES-Q upitnik osmislio je američki psiholog John Flanagan, a 1970. godine prilagođen je za korištenje u ispitivanjima kroničnih tjelesnih bolesnika.²²⁷ Radi se o uspješno validiranom i učinkovitom upitniku za ispitivanje kvalitete života u kojem je tijekom ispitivanja naglašena razlika utjecaja zdravstvenog stanja i ostalih socijalnih i kulturalnih faktora na kvalitetu života. Originalni upitnik sastojao se od 15 podjedinica, ali europska verzija sastoji se od 16.²²⁸ Posljednje pitanje namijenjeno je kroničnim tjelesnim bolesnicima, a ispituje se sposobnost suočavanja s vlastitom bolešću. Ispitivanje upitnikom traje oko 5 minuta, a na svaku podjedinicu moguće je odgovoriti rasponom odgovora od 1 do 7. Minimalni ukupni rezultat je 16, a maksimalni 112 bodova; za populaciju zdravih ispitanika prosječni ukupni rezultat je 90 bodova.²²⁷⁻²²⁹ Prema rezultatima objavljenih ispitivanja u kroničnih tjelesnih bolesnika prosječni ukupni rezultat kreće se od 60 do 80 bodova. Upitnik je namijenjen ispitivanju kvalitete života kroničnih tjelesnih bolesnika, a najčešće se koristi u oboljelih od dijabetesa, KOPB-a i hipotireoze.^{216,230,231}

3.2.4. Parametri praćenja kroničnih tjelesnih bolesti

(FEV1, EEG, HbA1c, T4, TSH)

Dijagnostika astme i KOPB-a temelji se na anamnestičkim podacima, kliničkom pregledu bolesnika, a potvrđuje se spirometrijskim nalazom. Spirometrija je metoda kojom se objektivno mjeri plućna funkcija, a daje podatke o plućnom kapacitetu i protocima u dišnim putovima te daje uvid u stupanj neprohodnosti dišnih putova. KOPB se potvrđuje spirometrijskim nalazom sniženog forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi FEV1 i odnosa FEV1/VC (vitalnog kapaciteta). U bolesnika koji boluju od astme FEV1 je promjenjiv, a bronhokonstrikcija je reverzibilna. Kriterij bronhoopstrukcije jest sniženje FEV1 ispod 80% od očekivanog. FEV1 je stalno snižen, a bronhokonstrikcija je ireverzibilna u bolesnika koji boluju od KOPB-a. Stupanj sniženosti FEV1 govori o težini bolesti.²³²⁻²³³ Za postavljanje dijagnoze epilepsije potrebno je uzeti temeljitu anamnezu bolesnika, utvrditi uzrok epileptičkog napadaja, isključiti sve ostale moguće uzroke, odrediti opći i neurološki status bolesnika te učiniti elektroencefalogram (EEG). EEG služi za potvrdu dijagnoze epilepsije i određivanje oblika epileptičkog napadaja. EEG-om se snimaju normalni i abnormalni električni potencijali kore mozga. Koristi se i u dijagnostici drugih bolesti te u analizi poremećaja spavanja. Većina bolesnika koji boluju od epilepsije imaju promjene u EEG-u, a one mogu biti difuzno dizritmičke, paroksizmalne i fokalne.²³⁴ U procjeni uspjeha liječenja dijabetesa važan parametar je razina glukoze u krvi bolesnika. Razina glukoze mjerena natašte niža od 7,8 mmol/L ukazuje na dobru kompenzaciju dijabetesa. Razina glukoze natašte daje podatak o trenutnom stanju glikemije, a razina glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) daje podatak o stanju glikemije tijekom duljeg razdoblja. Količina HbA1c

pojedince daje neizravan uvid u stanje glikemije tijekom prethodnih 60 dana, odnosno 5 do 8 tjedana. Mjerenje glikoziliranog hemoglobina preporučuje se svakih 1 do 2 mjeseca u praćenju uspjeha liječenja dijabetesa. Vrijednosti HbA1c u dobro kontroliranom dijabetesu su manje od 6,5. Granične vrijednosti su od 6,5 do 7,5, a u loše kontroliranog dijabetesa veće od 7,5.²³⁵ Dijagnoza hipotireoze postiže se mjerenjem koncentracije hormona TSH i T4. TSH je tireotropni hormon koji luči hipofiza, djeluje na štitnu žlijezdu kako bi ova izlučivala tiroksin (T4) i trijodtironin (T3). Niska razina TSH u krvi govori o hipertireozu, a visoka razina o hipotireozu. Koncentracija T4 u serumu je pokazatelj ukupne sinteze u štitnoj žlijezdi. Određivanjem T4 i T3 mjeri se ukupna koncentracija vezanih i slobodnih hormona štitne žlijezde.²³⁶

3.3. Terapija

Ispitanicima je tijekom ispitivanja preporučeno uzimanje lijekova koje su uzimali i prije uključivanja u ispitivanje, a koriste se u liječenju somatskih bolesti. Tijekom ispitivanja depresivni ispitanici koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti liječeni su antidepresivom iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS), sertralinom, u dozi od 50 mg. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina su antidepresivi koji selektivno blokiraju ponovnu pohranu serotonina, a na druge neurotransmitske sustave ne djeluju ili djeluju slabo.¹⁶ Radi se o djelotvornim i sigurnim antidepresivima koji se danas preporučuju kao antidepresivi prvog izbora.^{15,16} Sertralin je izabran kao antidepresiv izbora na temelju iskustava iz velikog broja istraživanja objavljenih u svjetskoj literaturi, a dokazano je da uz visoku učinkovitost u liječenju depresije bolesnici na primjenu sertralina razvijaju najmanje nuspojava. Kronični tjelesni

bolesnici dobro podnose sertralin, a prijavljene i registrirane nuspojave nisu značajno promijenile somatsko stanje, niti su ugrozile život ispitanika.^{101,125,177,181} Rezultati istraživanja liječenja depresivnih bolesnika s sertralinom od 50 mg dnevno, ukazuju na značajno povlačenje depresivnih simptoma uz napredak u kvaliteti života.^{177,181} Tijekom ispitivanja nisu primjenjivani drugi psihofarmaci: antipsihotici, anksiolitici ili hipnotici, a liječenje depresije provodilo se isključivo monoterapijom sertralinom.

3.4. Etička načela

Način dobivanja i zaštita podataka poštuje etička načela, hrvatske zakone i međunarodne konvencije. Ispitanicima je objašnjena svrha istraživanja te da je sudjelovanje u istraživanju dragovoljno. Osigurana je tajnost i zaštita podataka. Od ispitanika je tražena suglasnost putem informiranog pristanka. Ispitanici su u bilo kojem trenutku i bez dodatnog objašnjenja mogli odustati od ispitivanja, a u slučaju potrebe za kliničkim liječenjem, mogli su se obratiti provoditelju istraživanja. Bolesnicima kod kojih je ispitivanjem utvrđen težak stupanj depresije, predloženo je bolničko liječenje u skladu s etičkim standardima i algoritmom liječenja depresije.

3.5. Statistička obrada podataka

Rezultati su prikazani tablično i grafički.

Distribucije kvantitativnih varijabla testirane su Kolmogorov-Smirnovljevim testom na normalnost i sve su, s izuzetkom skupnog MADRAS skora, pokazale statistički značajan odklon od normalne distribucije. Stoga su u opisu varijabla po skupinama bolesnika rabljene neparametrijske mjere centralne tendencije i varijabilnosti (minimum, maksimum, medijan, 25. i 75. percentila), a u analizi je rabljena Friedmanova analiza varijance rangova za ponavljana mjerenja te modificirani Wilcoxonov test sume predznaka kao post hoc test.

Mann-Whitneyevom analizom varijance za neovisna mjerenja utvrđena je statistički značajna inhomogenost skupina bolesnika na početku istraživanja (prije uzimanja terapije), stoga deskriptivno ni analitički ispitanici nisu opisivani kao jedinstvena skupina kroničnih tjelesnih bolesnika ($n=210$), već su u odnosu na bolest agregirani u tri homogene skupine (astma i hipotireoza, KOPB i epilepsija te dijabetes). Statistička je obrada podataka učinjena uporabom programske podrške STATISTICA, ver. 7.1, a rezultati su interpretirani na barem 5%-tnoj razini značajnosti $\alpha=0.05$.

4. REZULTATI

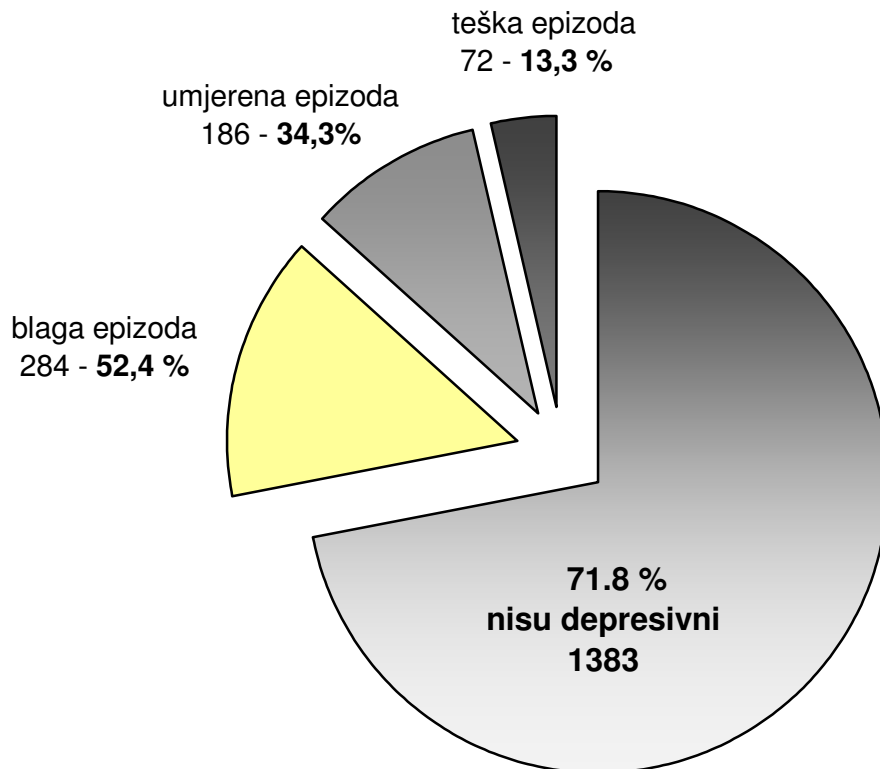
4.1. REZULTATI PRVOG DIJELA ISPITIVANJA

Prevalencija depresije u ispitanika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti (epilepsije, astme, KOPB-a, dijabetesa i hipotireoze)

Obrađeni su rezultati 2153 ispitanika. Ispitivanje nije završilo 228 ispitanika: 110 (5.1%) nije valjano ispunilo upitnik, a 118 (5.5%) je imalo već dijagnosticiran depresivni poremećaj ili uzima antidepressivnu terapiju. Kriterije za depresivni poremećaj nije ispunilo 1383 ispitanika, a depresivni je poremećaj potvrđen u 542 ispitanika (28.2%). Blaga depresivna epizoda utvrđena je u 284 (52.4%), umjerena depresivna epizoda u 186 (34.3%) i teška depresivna epizoda u 72 (13.3%) kronična tjelesna bolesnika. Navedeni rezultati prikazani su na slici 1.

Slika1. Prevalencija depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika

**28.2 % - 542
depresivna
bolesnika**



Uzorak od 542 ispitanika, koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti i depresije, činilo je 346 (63.8%) žena i 196 (36.2%) muškaraca. U žena, blaga depresivna epizoda dijagnosticirana je u 179 (52%), umjerena u 122 (35%) i teška u 45 (13%) ispitanica. U muškaraca, dijagnosticirana je blaga depresivna epizoda u 107 (55%), umjerena u 64 (33%) i teška depresivna epizoda u 25 (12%) ispitanika. Navedeni rezultati prikazani su u tablici 2.

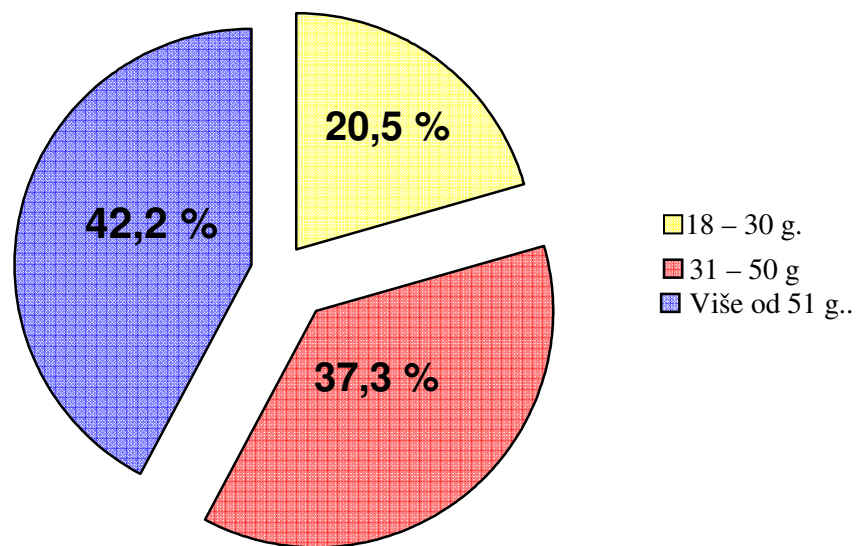
Tablica 2. Podjela ispitanika po spolu i težini depresije

Spol	Ukupan broj i % depresivnih bolesnika	Broj i % blago depresivnih ispitanika	Broj i % umjereno depresivnih ispitanika	Broj i % teško depresivnih ispitanika
Ženski	346 63.8 %	179 52%	122 35%	45 13%
Muški	196 36.2 %	107 55%	64 33%	25 12%

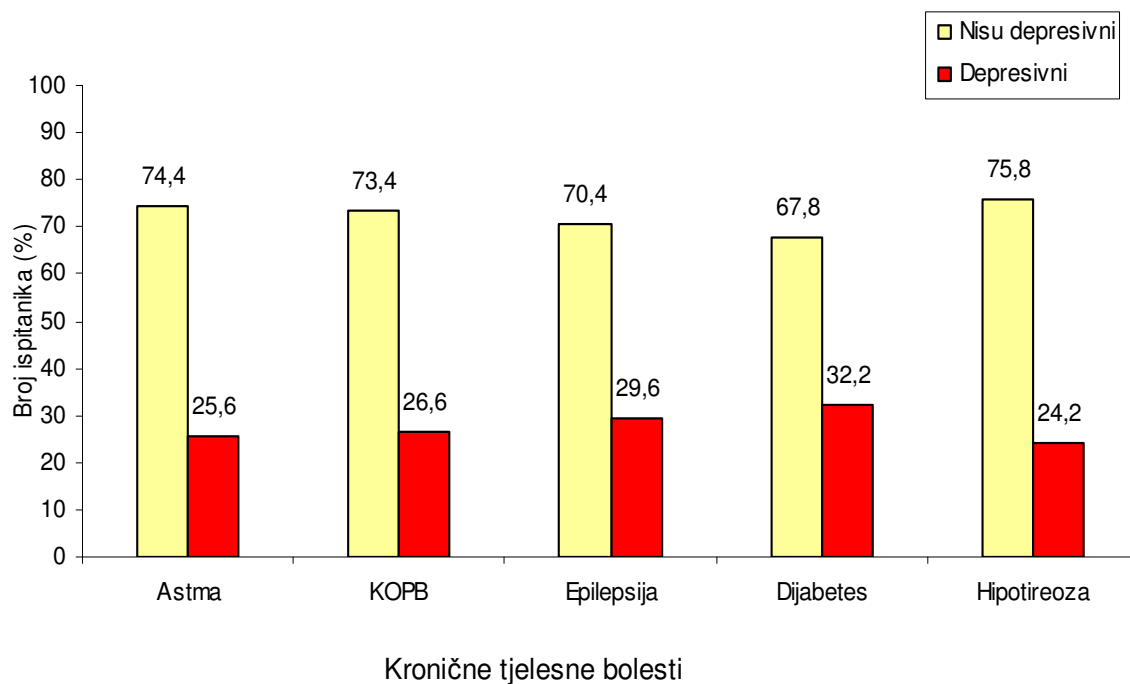
Kronični tjelesni bolesnici, kod kojih je utvrđena depresija, podijeljeni su po dobi u tri skupine. Prvu skupinu, od 18 do 30 godina, činilo je 111 ispitanika (20,5%), drugu skupinu, od 31 do 50 godina, 202 ispitanika (37,3%) i treću skupinu, starijih od 51 godine, 229 (42,2%) ispitanika. Navedeni rezultati prikazani su na slici 2.

Slika 2. Podjela depresivnih ispitanika prema dobi

542
depresivna
bolesnika



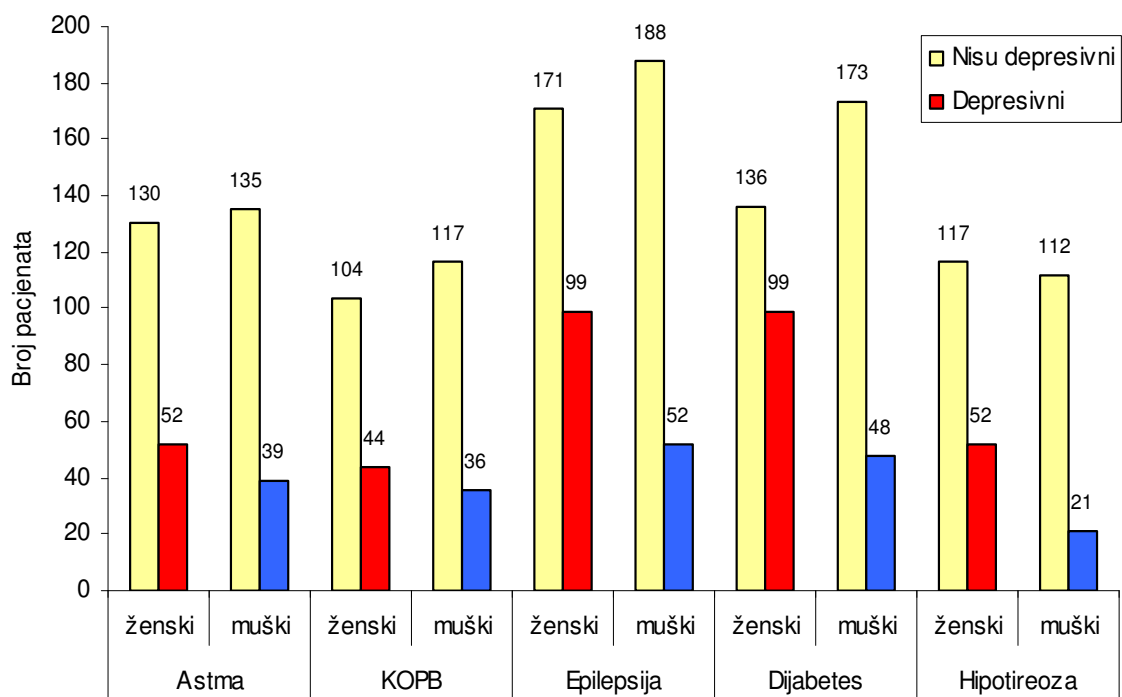
Slika 3. Prevalencija depresije u pojedinim kroničnim tjelesnim bolestima



Prevalencija depresije ispitana je u svakoj od kroničnih tjelesnih bolesti. Ispitano je 356 ispitanika koji boluju od astme. Depresija je utvrđena u njih 91 (25,6%), i to u 52 žene i 39 muškaraca. Nije nađena statistički značajna razlika s obzirom na spol. Blaga depresivna epizoda utvrđena je u 52 (57%), umjerena u 27 (30%) i teška u 12 (13%) ispitanika. Bolesnika koji boluju od KOPB-a ispitano je 301. Depresija je utvrđena u 80 (26,6%) ispitanika, 44 žene i 36 muškaraca; nije nađena statistički značajna razlika s obzirom na spol.

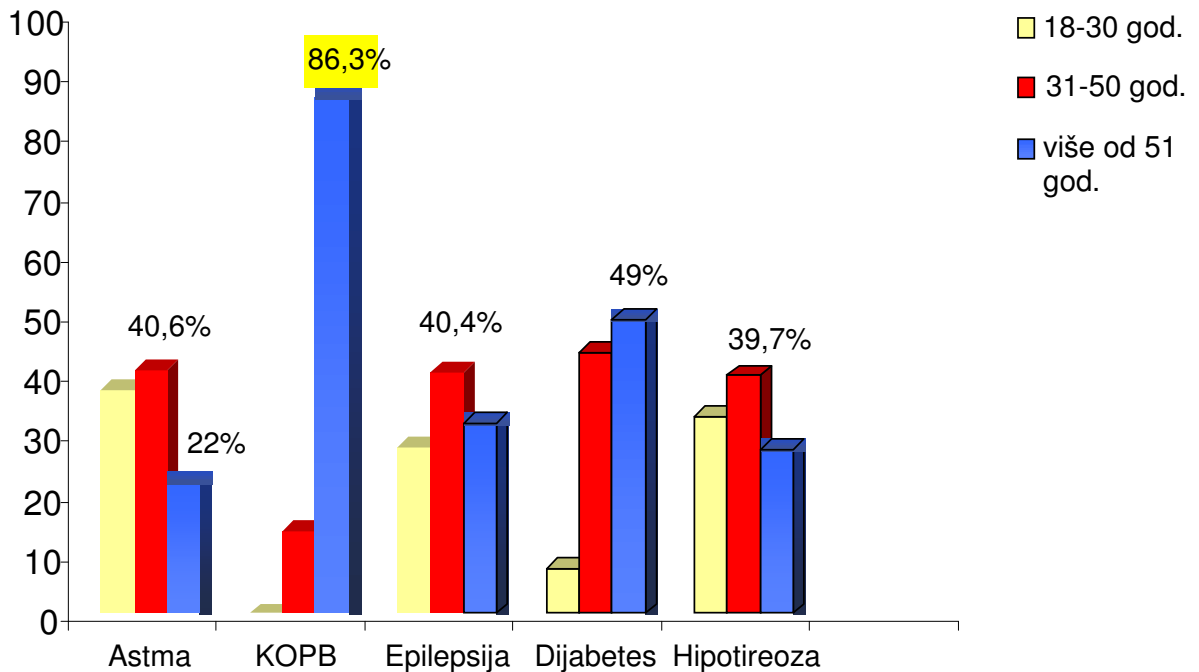
Blaga depresivna epizoda utvrđena je u 42 (52,5%), umjerena u 28 (35%) i teška u 10 (12,5%) ispitanika. Ispitano je 510 bolesnika koji boluju od epilepsije, depresija je potvrđena u 151 (29,6%) ispitanika: blaga depresivna epizoda u 72 (52%), umjerena u 52 (35%) i teška u 20 (13%) ispitanika. Depresija u oboljelih od epilepsije utvrđena je u 99 žena i 52 muškarca, čime je potvrđena statistički značajna razlika ($p < 0,001$) s obzirom na spol. Ispitano je 446 bolesnika koji boluju od dijabetesa, depresija je utvrđena u 147 (32,2%) ispitanika, 99 žena i 48 muškarca, čime je također potvrđena statistički značajna razlika ($p < 0,001$) s obzirom na spol. Blaga depresivna epizoda utvrđena je u 73 (50%), umjerena u 54 (37%), a teška u 20 (13%) ispitanika. Ispitano je 302 bolesnika koji boluju od hipotireoze, a depresija je utvrđena u njih 73 (24,2%), i to u 52 žene i 21 muškarca, statistički je također utvrđena značajna razlika ($p < 0,001$) s obzirom na spol. Navedeni rezultati prikazani su na slikama 3. i 4.

Slika 4. Broj ispitanika podijeljen po bolesti i spolu



Slika 5. Postotak depresivnih ispitanika podijeljenih po bolesti i dobi

% ispitanika



Na slici 5. prikazan je postotak broja depresivnih ispitanika s obzirom na dob. U astmi ima 37,4% depresivnih ispitanika od 18 do 30 godina i 40,6% od 31 do 50 godina, a postotak ispitanika starijih od 51 godine iznosi 22%. U oboljelih od KOPB-a 86,3% depresivnih ispitanika je u skupini starijih od 51 godine, skupinu od 31 do 50 godina čini 13,7% ispitanika, dok u mlađoj od 30 godina nema depresivnih ispitanika koji boluju od KOPB-a. Kod oboljelih od epilepsije 40,4% depresivnih ispitanika je iz skupine od 31 do 50 godina, 31,8% iz skupine ispitanika starijih od 56 godina, a 27,8% iz skupine od 18 do 30 godina. Depresivnih ispitanika oboljelih od dijabetesa u skupini starijih od 51 godine ima 49%, u skupini od 31 do 50 godina 43,5%, a u skupini od 18 do 30 godina svega 7,5%.

4.2. REZULTATI DRUGOG DIJELA ISPITIVANJA

Praćenje liječenja depresije i kvalitete života u ispitanika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti (epilepsije, astme, KOPB-a, dijabetesa i hipotireoze) kroz 24 tjedna

Istraživanjem je obuhvaćeno 210 kroničnih tjelesnih bolesnika koji boluju i od depresije. Navedene skupine ispitanika pokazale su značajnu inhomogenost, stoga nisu opisivani kao jedinstvena skupina kroničnih tjelesnih bolesnika, već su podijeljene u tri homogene skupine bolesti. Prva astma i hipotireoza, druga KOPB i epilepsija i treća dijabetes. Ispitanici su bili podijeljeni s obzirom na svaku pojedinu bolest u pet skupina. Skupine oboljelih od epilepsije i dijabetesa sačinjavale su po 60 ispitanika, a po 30 ispitanika bilo je u skupinama oboljelih od astme, KOPB-a i hipotireoze.

Tablica 3. Raspodjela ispitanika po dobi i kroničnoj tjelesnoj bolesti

$\chi^2 = 57,16; df = 8; P < 0,001$			DOB (god.)			Ukupno
			18-30	31-50	50+	
BOLEST	ASTMA	N	12	10	8	30
		% BOL.	40,0%	33,3%	26,7%	100,0%
	KOPB	N	0	5	25	30
		% BOL.	0,0%	16,7%	83,3%	100,0%
	HIPOTIREOZA	N	9	14	7	30
		% BOL.	30,0%	46,7%	23,3%	100,0%
	EPILEPSIJA	N	22	30	8	60
		% BOL.	36,7%	50,0%	13,3%	100,0%
	DIJABETES	N	7	22	31	60
		% BOL.	11,7%	36,7%	51,7%	100,0%
	Ukupno	N	50	81	79	210
		% BOL.	23,8%	38,6%	37,6%	100,0%

U tablici 3. prikazane su i uspoređene dobne distribucije bolesnika pojedinih podgrupa.

U uzorku ukupnog broja ispitanika 23,8% u skupini je od 18 do 30 godina, 38,6% u skupini od 31 do 50 godina i 37,6% starijih je ispitanika od 51 godine. Uzorak bolesnika oboljelih od astme i hipotireoze čine većinom ispitanici do 50 godina, njih 83,3% i 76,7%. Skupinu bolesnika oboljelih od KOPB-a čini 83,3% ispitanika starijih od 51 godine. U dijabetesu njih 88% starijih je od trideset godina: skupina ispitanika od 31 do 50 godina čini 36,7%, a starijih od 51 godine 51,7%. U skupini bolesnika koji boluju od epilepsije 50% ispitanika je u dobi od 31 do 50 godina.

Tablica 4. Raspodjela ispitanika po spolu i kroničnoj bolesti

$\chi^2 = 5,29; df = 4; P = 0,259$			SPOL		Ukupno
			ŽENSKI	MUŠKI	
BOLEST	ASTMA	N	16	14	30
		% BOL.	53,3%	46,7%	100,0%
	KOPB	N	14	16	30
		% BOL.	46,7%	53,3%	100,0%
	HIPOTIREOZA	N	22	8	30
		% BOL.	73,3%	26,7%	100,0%
	EPILEPSIJA	N	36	24	60
		% BOL.	60,0%	40,0%	100,0%
	DIJABETES	N	32	28	60
		% BOL.	53,3%	46,7%	100,0%
	Ukupno	N	120	90	210
		% BOL.	57,1%	42,9%	100,0%

U tablici 4. prikazane su i uspoređene distribucije ispitanika po spolu i skupinama kroničnih tjelesnih bolesti. Od ukupnog broja ispitanika bilo je 57,1% ispitanika ženskog spola, a 42,9% muškog. Razlike po spolu između skupina kroničnih tjelesnih bolesnika nisu bile statistički značajne.

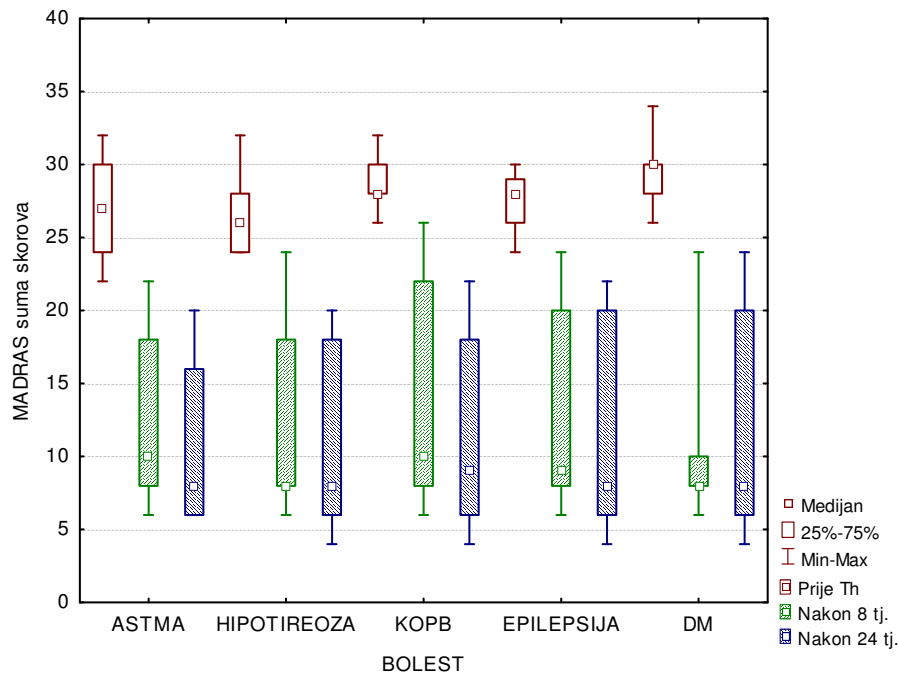
Kako su distribucije svih kvantitativnih varijabla pokazale statistički značajan odstup od normalne distribucije (Kolmogorov - Smirnovljev test), to je deskripcija podataka kao i analiza konzistentno učinjena neparametrijskim postupcima.

Tablica 5. Deskriptivne mjere za MADRAS skupni zbir prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST		MDR1_3	MDR2_3	MDR3_3
ASTMA	N	30	28	22
	Minimum	2	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
KOPB	N	30	26	18
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	1	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
HIPOTIREOZA	N	30	28	23
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
EPILEPSIJA	N	60	51	40
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
Dijabetes	N	60	55	45
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	4	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
Ukupno	N	210	188	148
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2

U tablici 5. prikazane su deskriptivne mjere za skupni zbir Montgomery i Asberg skale (MADRAS) kojom se određuje stupanj depresije prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika.

Slika 6. MADRAS skupni zbrovi ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije podijeljeni prema bolesti



Na slici 6. prikazane su deskriptivne mjere (medijan, minimum, maksimum i interkvartilni raspon) MADRAS skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika s obzirom na bolest. Uočljiv je kontinuirani pad prosječnih vrijednosti tijekom istraživanja u svim skupinama kroničnih tjelesnih bolesti.

Tablica 6. Rezultati usporedbe rezultata MADRAS skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST (n)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA (22)	MDR1	3,00	$\chi^2 = 40,01$ Df = 2 P < 0,001	MDR1 - MDR2 MDR2 - MDR3	<0,001 0,001
	MDR2	1,80			
	MDR3	1,20			
KOPB (18)	MDR1	3,00	$\chi^2 = 32,6$ Df = 2 P < 0,001	MDR1 - MDR2 MDR2 - MDR3	<0,001 0,003
	MDR2	1,81			
	MDR3	1,19			
HIPOTIREOZA (23)	MDR1	3,00	$\chi^2 = 41,7$ Df = 2 P < 0,001	MDR1 - MDR2 MDR2 - MDR3	<0,001 0,002
	MDR2	1,76			
	MDR3	1,24			
EPILEPSIJA (40)	MDR1	3,00	$\chi^2 = 73,3$ Df = 2 P < 0,001	MDR1 - MDR2 MDR2 - MDR3	<0,001 <0,001
	MDR2	1,84			
	MDR3	1,16			
DIJABETES (45)	MDR1	3,00	$\chi^2 = 76,6$ Df = 2 P < 0,001	MDR1 - MDR2 MDR2 - MDR3	<0,001 0,008
	MDR2	1,72			
	MDR3	1,26			

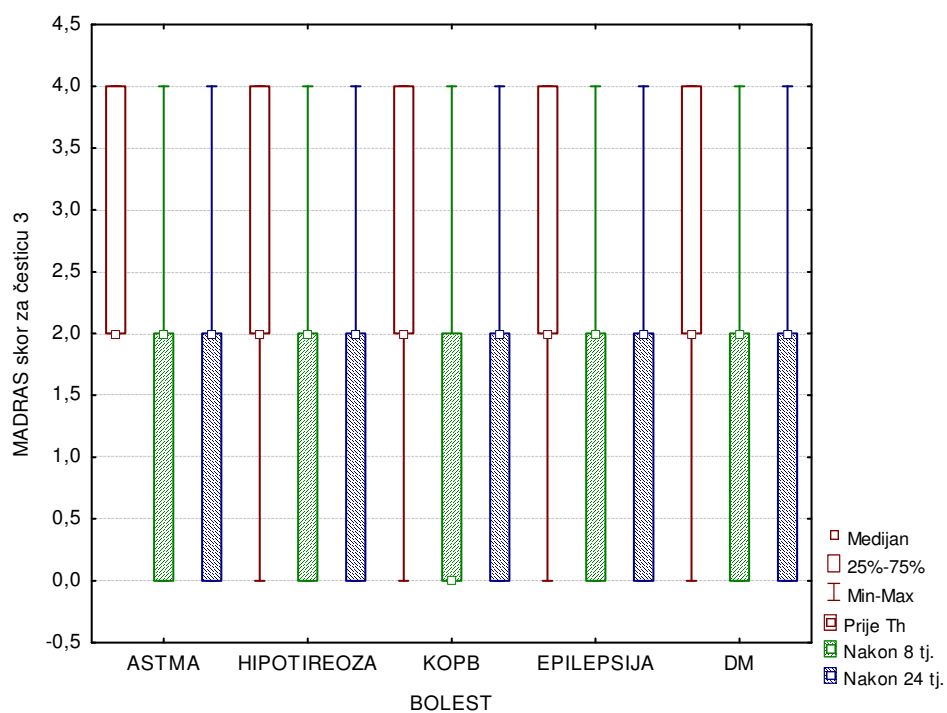
U tablici 6. prikazani su rezultati usporedbe (Friedmanovom dvosmjernom analizom varijance rangova za ponavljana mjerenja) MADRAS skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Za sve skupine kroničnih tjelesnih bolesnika razlika u vrijednostima skupnog MADRAS zbira je statistički visoko značajna tijekom trajanja istraživanja, a post hoc analizom utvrđeno je da je razlika između početnog stanja i stanja nakon osam tjedana terapije statistički značajna na jednopromilnoj razini značajnosti; između stanja pri prvoj (8 tjedana) i zadnjoj (24 tjedna) kontroli razlika je statistički značajna na jednopostotnoj razini značajnosti.

Tablica 7. Deskriptivne mjere za česticu 3 MADRAS zbira kojom ispitujeemo napetost ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST		MDR1_3	MDR2_3	MDR3_3
ASTMA	N	30	28	22
	Minimum	2	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
KOPB	N	30	26	18
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	1	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
HIPOTIREOZA	N	30	28	23
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
EPILEPSIJA	N	60	51	40
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
DIJABETES	N	60	55	45
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	4	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
Ukupno	N	210	188	148
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2

U tablici 7. prikazane su deskriptivne mjere za česticu 3 MADRAS zbira kojom ispitujemo napetost prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Grafički je taj sadržaj prikazan na slici 7. Ističu se značajne razlike između stanja prije početka terapije i ostalih faza ispitivanja.

Slika 7. Čestica 3 MADRAS skupnog zbira kojom ispitujemo napetost ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika



Tablica 8. Rezultati usporedbe rezultata čestice 3 MADRAS zbira kojom ispitujemo napetost ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika

BOLEST (N)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA (22)	MDR1_3	2,59	$\chi^2 = 21,75$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_3 - MDR2_3 MDR2_3 - MDR3_3	<0,001 0,317
	MDR2_3	1,75			
	MDR3_3	1,66			
KOPB (18)	MDR1_3	2,53	$\chi^2 = 14,97$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_3 - MDR2_3 MDR2_3 - MDR3_3	<0,001 0,317
	MDR2_3	1,67			
	MDR3_3	1,81			
HIPOTIREOZA (23)	MDR1_3	2,48	$\chi^2 = 15,47$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_3 - MDR2_3 MDR2_3 - MDR3_3	<0,001 0,257
	MDR2_3	1,67			
	MDR3_3	1,85			
EPILEPSIJA (40)	MDR1_3	2,48	$\chi^2 = 29,16$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_3 - MDR2_3 MDR2_3 - MDR3_3	<0,001 0,001
	MDR2_3	1,83			
	MDR3_3	1,70			
DIJABETES (45)	MDR1_3	2,42	$\chi^2 = 26,70$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_3 - MDR2_3 MDR2_3 - MDR3_3	<0,001 0,439
	MDR2_3	1,84			
	MDR3_3	1,73			

U tablici 8. prikazani su rezultati usporedbe rezultata čestice 3 MADRAS zbira kojom ispitujemo napetost ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički visoko značajna razlika između faza istraživanja unutar svake skupine kroničnih tjelesnih bolesnika. Post hoc analizom utvrđeno je da je ta razlika pripisiva razlikama između stanja prije terapije i stanja pri prvoj kontroli (sve na jednopromilnoj razini značajnosti) dok ostale razlike, s izuzetkom skupine bolesnika s epilepsijom u kojoj je i razlika stanja nakon 8 tjedana terapije i stanja nakon 24 tjedna terapije statistički značajna na jednopostotnoj razini značajnosti, nisu statistički značajne.

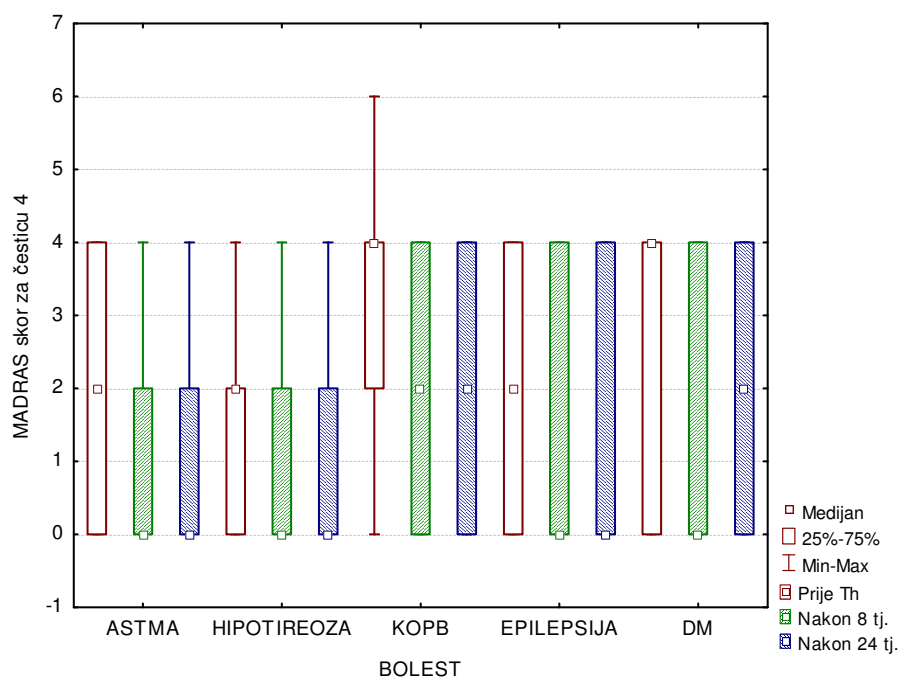
Tablica 9. Deskriptivne mjere za česticu 4 MADRAS zbira kojom ispitujeemo spavanje ispitanika, prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST		MDR1_4	MDR2_4	MDR3_4
ASTMA	N	30	28	22
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	1	0	0
	25. centila	0	0	0
	75. centila	4	2	2
KOPB	N	30	26	18
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	6	4	4
	Medijan	4	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	4	4
HIPOTIREOZA	N	30	28	23
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	0	0
	25. centila	0	0	0
	75. centila	2	2	2
EPILEPSIJA	N	60	51	40
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	4	0	0
	25. centila	0	0	0
	75. centila	4	4	4
DIJABETES	N	60	55	45
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	6	4	4
	Medijan	4	2	2
	25. centila	0	0	2
	75. centila	4	4	4
Ukupno	N	210	188	148
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	6	4	4
	Medijan	4	0	0

U tablici 9. prikazane su deskriptivne mjere za česticu 4 MADRAS zbira kojom ispitujeemo spavanje prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika.

Grafički prikaz čestice 4 MADRAS zbira prikazan je na slici 8. po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Vidljive su razlike između stanja prije početka uzimanja terapije te dvaju mjerenja nakon 8 i 24 tjedna tijekom uzimanja terapije.

Slika 8. Čestica 4 MADRAS skupnog zbira kojom ispitujeemo spavanje ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika



Tablica 10. Rezultati usporedbe rezultata čestice 4 MADRAS zbira kojom ispitujemo spavanje ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST (N)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA (22)	MDR1_4	2,34	$\chi^2 = 9,95$ Df = 2 P = 0,007	MDR1_4 - MDR2_4 MDR2_4 - MDR3_4	0,026 0,046
	MDR2_4	1,95			
	MDR3_4	1,70			
KOPB (18)	MDR1_4	2,36	$\chi^2 = 12,27$ Df = 2 P = 0,002	MDR1_4 - MDR2_4 MDR2_4 - MDR3_4	0,008 0,317
	MDR2_4	1,86			
	MDR3_4	1,78			
HIPOTIREOZA (23)	MDR1_4	2,15	$\chi^2 = 2,60$ Df = 2 P = 0,273	MDR1_4 - MDR2_4 MDR2_4 - MDR3_4	0,025 0,705
	MDR2_4	1,89			
	MDR3_4	1,96			
EPILEPSIJA (40)	MDR1_4	2,26	$\chi^2 = 16,55$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_4 - MDR2_4 MDR2_4 - MDR3_4	0,001 1,000
	MDR2_4	1,86			
	MDR3_4	1,88			
DIJABETES (45)	MDR1_4	2,32	$\chi^2 = 20,10$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_4 - MDR2_4 MDR2_4 - MDR3_4	<0,001 0,564
	MDR2_4	1,82			
	MDR3_4	1,86			

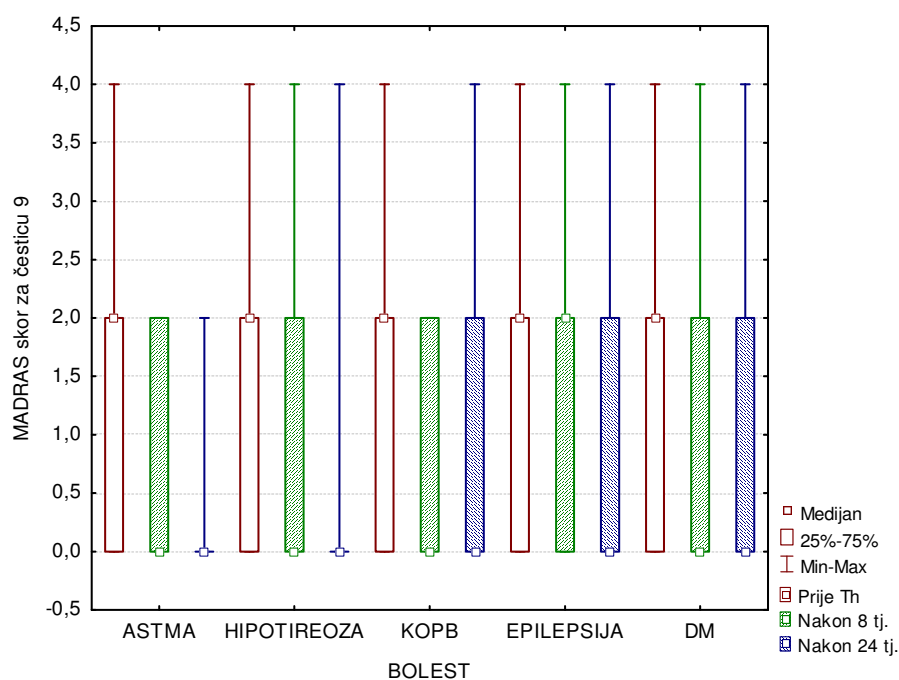
U tablici 10. prikazani su rezultati usporedbe rezultata čestice 4 MADRAS zbira kojom ispitujemo spavanje ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički značajna razlika između faza istraživanja unutar skupine oboljelih od epilepsije i dijabetesa. Post hoc analizom utvrđeno je da je ta razlika pripisiva razlikama između stanja prije terapije i stanja pri prvoj kontroli u dvije skupine bolesnika, epilepsije i dijabetes melitusa (na jednopromilnoj razini značajnosti), dok ostale razlike stanja nakon 8 tjedana terapije i stanja nakon 24 tjedna terapije, statistički značajna na jednopostotnoj razini značajnosti, nisu statistički značajne.

Tablica 11. Deskriptivne mjere za česticu 9 MADRAS zbira kojom ispitujeemo pesimistično razmišljanje ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST		MDR1_9	MDR2_9	MDR3_9
ASTMA	N	30	28	22
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	2	2
	Medijan	2	0	0
	25. centila	0	0	0
	75. centila	2	2	0,5
KOPB	N	30	26	18
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	0	0
	25. centila	0	0	0
	75. centila	2	2	0
HIPOTIREOZA	N	30	28	23
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	0	0
	25. centila	0	0	0
	75. centila	2	2	0
EPILEPSIJA	N	60	51	40
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	0	0
	25. centila	0	0	0
	75. centila	2	2	2
DIJABETES	N	60	55	45
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	0	0
	25. centila	0	0	0
	75. centila	2	2	2
Ukupno	N	210	188	148
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	0	0

U tablici 11. prikazane su deskriptivne mjere za česticu 9 MADRAS zbira kojom ispitujeemo pesimistično razmišljanje ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika.

Slika 9. Čestica 9 MADRAS skupnog zbira kojom ispitujeemo pesimistično razmišljanje ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika



Grafički prikaz čestice 9 MADRAS zbira prikazan je na slici 9. po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Vidljive su razlike između stanja prije početka uzimanja terapije te dvaju mjerenja nakon 8 i 24 tjedna tijekom uzimanja terapije.

Tablica 12. Rezultati usporedbe rezultata čestice 9 MADRAS zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST (N)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA (22)	MDR1_9	2,45	$\chi^2 = 17,08$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_9 - MDR2_9 MDR2_9 - MDR3_9	0,012 0,083
	MDR2_9	1,86			
	MDR3_9	1,68			
KOPB (18)	MDR1_9	2,28	$\chi^2 = 4011$ Df = 2 P = 0,128	MDR1_9 - MDR2_9 MDR2_9 - MDR3_9	0,022 1,000
	MDR2_9	1,89			
	MDR3_9	1,83			
HIPOTIREOZA (23)	MDR1_9	2,28	$\chi^2 = 13,56$ Df = 2 P = 0,001	MDR1_9 - MDR2_9 MDR2_9 - MDR3_9	0,014 0,025
	MDR2_9	2,02			
	MDR3_9	1,70			
EPILEPSIJA (40)	MDR1_9	2,25	$\chi^2 = 10,34$ Df = 2 P = 0,006	MDR1_9 - MDR2_9 MDR2_9 - MDR3_9	0,005 0,285
	MDR2_9	1,95			
	MDR3_9	1,80			
DIJABETES (45)	MDR1_9	2,41	$\chi^2 = 21,75$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_9 - MDR2_9 MDR2_9 - MDR3_9	<0,001 0,637
	MDR2_9	1,77			
	MDR3_9	1,82			

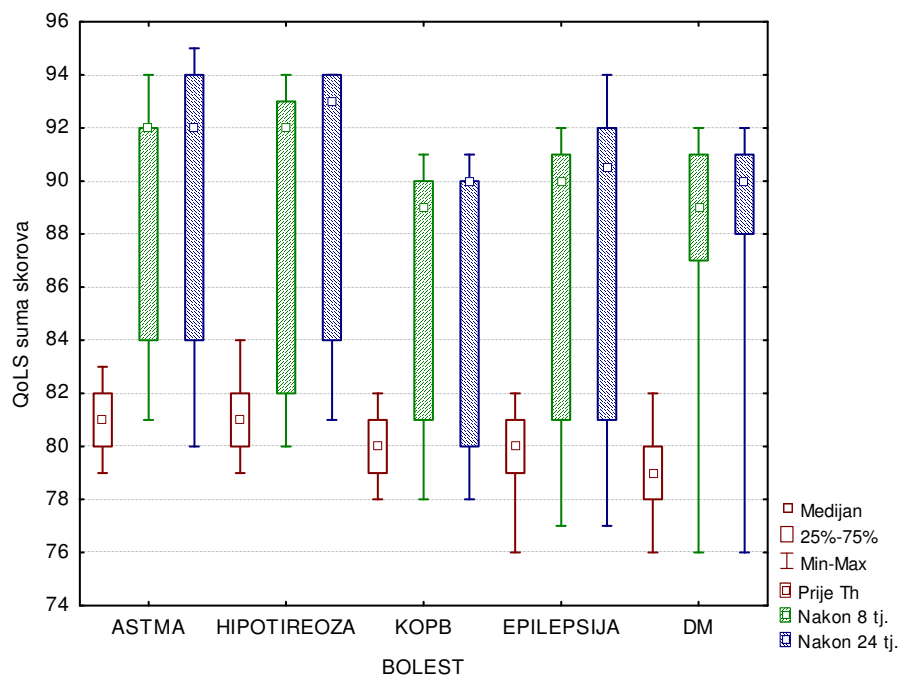
U tablici 12. prikazani su rezultati usporedbe rezultata čestice 9 MADRAS zbira kojom isputujemo pesimistično razmišljanje ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički značajna razlika između faza istraživanja unutar skupine oboljelih od astme, hipotireoze i dijabetesa. Post hoc analizom utvrđeno je da je ta razlika pripisiva razlikama između stanja prije terapije i stanja pri prvoj kontroli u skupini bolesnika koji boluju od dijabetes melitusa (na jednopromilnoj razini značajnosti), dok ostale razlike stanja nakon 8 tjedana terapije i stanja nakon 24 tjedna uzimanja terapije statistički su značajne na jednopostotnoj razini značajnosti, te nisu statistički značajne.

Tablica 13. Deskriptivne mjere za Q-LES-Q skupni zbir prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST		QLSQ1	QLSQ2	QLSQ3
ASTMA	N	30	28	22
	Minimum	79	81	80
	Maksimum	83	94	95
	Medijan	81	92	92
	25. centila	79,8	84	83,8
	75. centila	82	92,3	94
KOPB	N	30	26	18
	Minimum	78	78	78
	Maksimum	82	92	91
	Medijan	80	89	90
	25. centila	79	80,8	80
	75. centila	81	90	90
HIPOTIREOZA	N	30	28	23
	Minimum	79	80	81
	Maksimum	84	94	94
	Medijan	81	92	93
	25. centila	80	82	84
	75. centila	82	93	94
EPILEPSIJA	N	60	51	40
	Minimum	76	77	77
	Maksimum	82	92	94
	Medijan	80	90	90,5
	25. centila	79	80,5	80,5
	75. centila	81	91	92
DIJABETES	N	60	55	45
	Minimum	76	76	76
	Maksimum	82	92	92
	Medijan	79	89	90
	25. centila	78	86,5	88
	75. centila	80,5	91	91
Ukupno	N	210	188	148
	Minimum	76	76	76
	Maksimum	84	94	95
	Medijan	80	90	90

U tablici 13. prikazane su deskriptivne mjere za upitnik kojim mjerimo kvalitetu života, užitak i životno zadovoljstvo Q-LES-Q skupnih zbirova prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika.

Slika 10. Q-LES-Q skupni zbir prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika



Na slici 10. prikazane su deskriptivne mjere (medijan, minimum, maksimum i interkvartilni raspon) Q-LES-Q skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Dominira konzistentan rast prosječnih vrijednosti tijekom istraživanja u svim skupinama kroničnih tjelesnih bolesti.

Tablica 14. Rezultati usporedbe rezultata Q-LES-Q skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika.

BOLEST (N)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	Post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA (22)	QLS1	1,11	$\chi^2 = 29,69$ Df = 2 P < 0,001	QLS1 - QLS2 QLS2 - QLS3	<0,001 0,392
	QLS2	2,41			
	QLS3	2,48			
KOPB (18)	QLS1	1,39	$\chi^2 = 12,13$ Df = 2 P = 0,002	QLS1 - QLS2 QLS2 - QLS3	<0,001 0,090
	QLS2	2,17			
	QLS3	2,44			
HIPOTIREOZA (23)	QLS1	1,04	$\chi^2 = 38,00$ Df = 2 P < 0,001	QLS1 - QLS2 QLS2 - QLS3	<0,001 0,004
	QLS2	2,22			
	QLS3	2,74			
EPILEPSIJA (40)	QLS1	1,28	$\chi^2 = 36,68$ Df = 2 P < 0,001	QLS1 - QLS2 QLS2 - QLS3	<0,001 0,010
	QLS2	2,25			
	QLS3	2,48			
DIJABETES (45)	QLS1	1,28	$\chi^2 = 38,62$ Df = 2 P < 0,001	QLS1 - QLS2 QLS2 - QLS3	<0,001 0,139
	QLS2	2,28			
	QLS3	2,44			

U tablici 14. prikazani su rezultati usporedbe (Friedmanovom dvosmjernom analizom varijance rangova za ponavljana mjerenja) Q-LES-Q skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Za sve skupine kroničnih tjelesnih bolesnika razlika u vrijednostima skupnog Q-LES-Q zbira je statistički visoko značajna tijekom trajanja ispitivanja. Post hoc analizom utvrđeno je da je razlika skupnog Q-LES-Q zbira između početnog stanja i stanja nakon 8 tjedana terapije statistički značajna na jednopromilnoj razini značajnosti. Rezultati skupnog Q-LES-Q zbira nakon 8 tjedana uzimanja terapije, u odnosu na stanje zadnje kontrole nakon 24 tjedna, ukazuju na statistički značajnu razliku na jednopostotnoj razini značajnosti samo u oboljelih od hipotireoze, a u ostalim skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika razlike skupnih zbirova nisu statistički značajne na spomenutoj razini značajnosti.

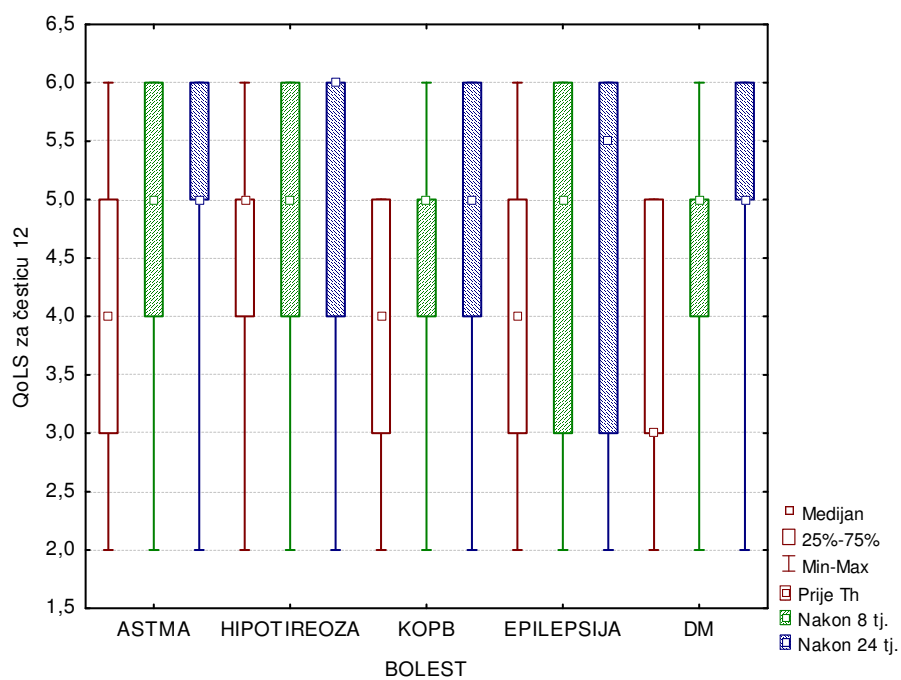
Tablica 15. Deskriptivne mjere za česticu 12 Q-LES-Q zbira (kojom smo ispitali sposobnost ispitanika da se nose sa svojom primarnom bolešću) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST		QLS1_12	QLS2_12	QLS3_12
ASTMA	N	30	28	22
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	6	6	6
	Medijan	4	5	5
	25. centila	3	4	4,8
	75. centila	5	6	6
KOPB	N	30	26	18
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	5	6	6
	Medijan	4	5	5
	25. centila	3	4	4
	75. centila	5	5	6
HIPOTIREOZA	N	30	28	23
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	6	6	6
	Medijan	4	5	6
	25. centila	4	4	4
	75. centila	5	6	6
EPILEPSIJA	N	60	51	40
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	6	6	6
	Medijan	4	5	5,5
	25. centila	3	3	3
	75. centila	5	6	6
DM	N	60	55	45
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	5	6	6
	Medijan	3	5	5
	25. centila	3	4	4,5
	75. centila	5	5	6
Ukupno	N	210	188	148
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	6	6	6
	Medijan	4	5	5

U tablici 15. prikazane su deskriptivne mjere za česticu 12 Q-LES-Q zbira (kojom smo ispitali sposobnost ispitanika da se nose sa svojom primarnom bolešću) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika.

Ovaj je sadržaj grafički prikazan na slici 11., dominiraju razlike između stanja prije početka terapije i ostalih faza istraživanja.

Slika 11. Čestica 12 Q-LES-Q zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika



Tablica 16. Rezultati usporedbe rezultata čestice 12 Q-LES-Q zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST (n)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA (22)	QLS1_12	1,48	$\chi^2 = 16,35$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_12 - QLS2_12 QLS2_12 - QLS3_12	0,006 0,083
	QLS2_12	2,16			
	QLS3_12	2,36			
KOPB (18)	QLS1_12	1,39	$\chi^2 = 17,63$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_12 - QLS2_12 QLS2_12 - QLS3_12	0,001 0,046
	QLS2_12	2,19			
	QLS3_12	2,42			
HIPOTIREOZA (23)	QLS1_12	1,46	$\chi^2 = 19,56$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_12 - QLS2_12 QLS2_12 - QLS3_12	0,002 0,102
	QLS2_12	2,17			
	QLS3_12	2,37			
EPILEPSIJA (40)	QLS1_12	1,50	$\chi^2 = 24,64$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_12 - QLS2_12 QLS2_12 - QLS3_12	<0,001 0,020
	QLS2_12	2,14			
	QLS3_12	2,36			
DIJABETES (45)	QLS1_12	1,43	$\chi^2 = 37,81$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_12 - QLS2_12 QLS2_12 - QLS3_12	<0,001 0,033
	QLS2_12	2,19			
	QLS3_12	2,38			

U tablici 16. prikazani su rezultati usporedbe rezultata čestice 12 Q-LES-Q zbira (kojom smo ispitali sposobnost ispitanika da se nose sa svojom primarnom bolešću) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički visoko značajna razlika među fazama istraživanja unutar svake skupine kroničnih tjelesnih bolesnika. Post hoc analizom utvrđeno je da je ta razlika pripisiva razlikama između stanja prije terapije i stanja pri prvoj kontroli u skupinama epileptičkih i dijabetičkih bolesnika na jednopromilnoj razini značajnosti, a u skupini bolesnika oboljelih od astme, hipotireoze i KOPB-a na jednopostotnoj razini značajnosti. Ostale razlike stanja nakon 8 tjedana terapije u odnosu na stanje nakon 24 tjedna terapije statističke značajnosti na jednopostotnoj razini nisu statistički značajne.

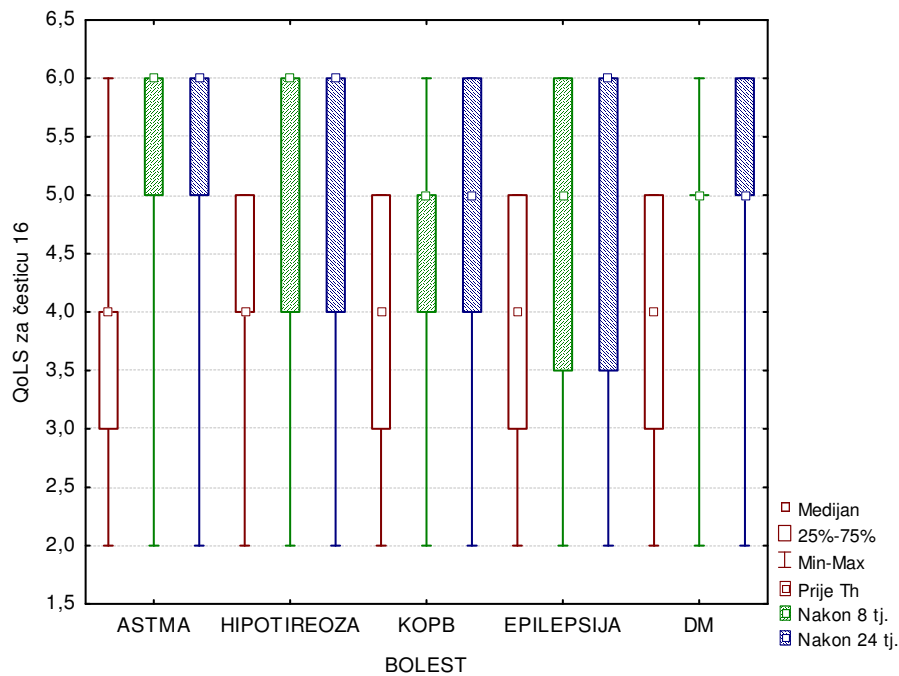
Tablica 17. Deskriptivne mjere za česticu 16 Q-LES-Q zbira (kojom je ispitano ukupno zadovoljstvo ispitanika) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST		QLSQ1_16	QLSQ2_16	QLSQ3_16
ASTMA	N	30	28	22
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	6	6	6
	Medijan	4	6	6
	25. centila	3	4,8	4,8
	75. centila	4,3	6	6
KOPB	N	30	26	18
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	5	6	6
	Medijan	4	5	5
	25. centila	3	4	4
	75. centila	5	5	6
HIPOTIREOZA	N	30	28	23
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	5	6	6
	Medijan	4	5,5	6
	25. centila	4	4	4
	75. centila	5	6	6
EPILEPSIJA	N	60	51	40
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	5	6	6
	Medijan	4	5	6
	25. centila	3	3,3	3,3
	75. centila	5	6	6
DIJABETES	N	60	55	45
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	5	6	6
	Medijan	4	5	5
	25. centila	3	4,5	5
	75. centila	5	5,5	6
Ukupno	N	210	188	148
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	6	6	6
	Medijan	4	5	6

U tablici 17. prikazane su deskriptivne mjere za česticu 16 Q-LES-Q zbira (kojom je ispitano ukupno zadovoljstvo ispitanika) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika.

Grafički je navedeni sadržaj prikazan na slici 12., a dominiraju razlike između stanja prije početka terapije i ostalih faza istraživanja.

Slika 12. Čestica 16 Q-LES-Q zbira (kojom je ispitano ukupno zadovoljstvo ispitanika) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika



Tablica 18. Rezultati usporedbe rezultata čestice 16 Q-LES-Q zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama bolesnika

BOLEST (N)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA (22)	QLS1_16	1,36	$\chi^2 = 23,68$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_16 - QLS2_16 - QLS2_16 - QLS3_16	<0,001 0,157
	QLS2_16	2,27			
	QLS3_16	2,36			
KOPB (18)	QLS1_16	1,61	$\chi^2 = 8,13$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_16 - QLS2_16 - QLS2_16 - QLS3_16	0,005 0,034
	QLS2_16	2,03			
	QLS3_16	2,36			
HIPOTIREOZA (23)	QLS1_16	1,37	$\chi^2 = 27,13$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_16 - QLS2_16 - QLS2_16 - QLS3_16	0,001 0,102
	QLS2_16	2,22			
	QLS3_16	2,41			
EPILEPSIJA (40)	QLS1_16	1,48	$\chi^2 = 23,86$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_16 - QLS2_16 - QLS2_16 - QLS3_16	<0,001 0,225
	QLS2_16	2,20			
	QLS3_16	2,33			
DIJABETES (45)	QLS1_16	1,43	$\chi^2 = 32,90$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_16 - QLS2_16 - QLS2_16 - QLS3_16	<0,001 0,071
	QLS2_16	2,20			
	QLS3_16	2,37			

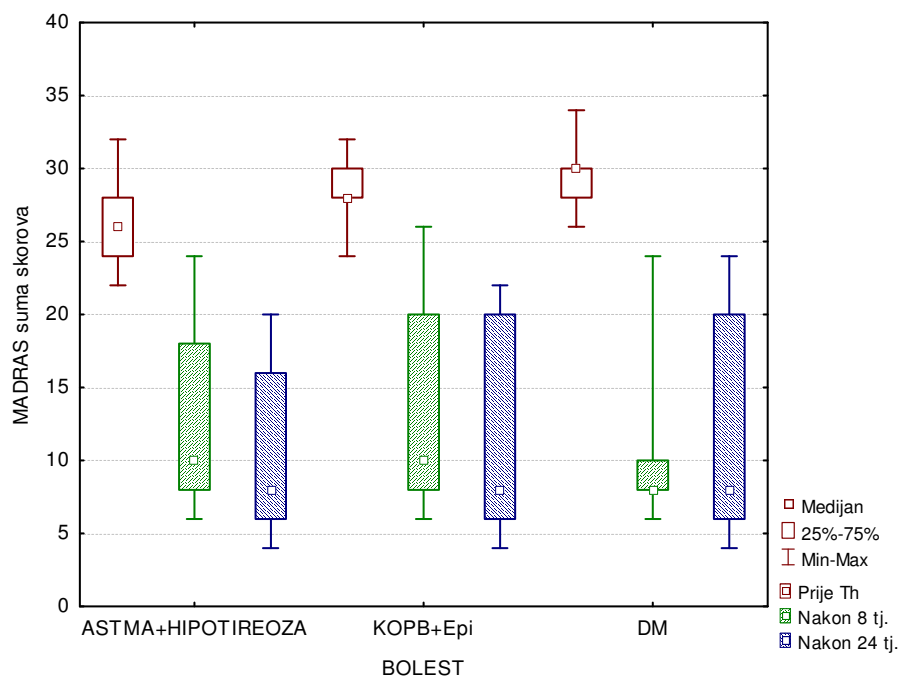
U tablici 18. prikazani su rezultati usporedbe rezultata čestice 16 Q-LES-Q zbira (kojom je ispitano ukupno zadovoljstvo ispitanika) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički visoko značajna razlika među fazama istraživanja unutar svake skupine kroničnih tjelesnih bolesnika. Post hoc analizom utvrđeno je da je ta razlika pripisiva razlikama između stanja prije terapije i stanja pri prvoj kontroli u skupinama epileptičkih, astmatičnih i dijabetičkih bolesnika na jednopromilnoj razini značajnosti, a u skupini bolesnika oboljelih od hipotireoze i KOPB-a, na jednopostotnoj razini značajnosti. Razlika stanja nakon 8 tjedana terapije u odnosu na stanje nakon 24 tjedana terapije statističke značajnosti na jedan postotnoj razini nisu statistički značajne.

Tablica 19. Deskriptivne mjere za MADRAS skupni zbir prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama bolesnika na početku ispitivanja

BOLEST		MDR1	MDR2	MDR3
ASTMA + HIPOTIREOZA	N	60	56	45
	Minimum	22	6	4
	Maksimum	32	24	20
	Medijan	26	10	8
	25. centila	24	8	6
	75. centila	28	18	17
KOPB + EPILEPSIJA	N	90	77	58
	Minimum	24	6	4
	Maksimum	32	26	22
	Medijan	28	10	8
	25. centila	27,5	8	6
	75. centila	30	20,5	20
DIJABETES	N	60	55	45
	Minimum	26	6	4
	Maksimum	34	24	24
	Medijan	30	10	8
	25. centila	28	8	6
	75. centila	30	11	20
Ukupno	N	210	188	148
	Minimum	22	6	4
	Maksimum	34	26	24
	Medijan	28	10	8

U tablici 19. prikazane su deskriptivne mjere za MADRAS skupni zbir kojom se određuje stupanj depresije prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika .

Slika 13. MADRAS skupni zbir prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama bolesnika na početku ispitivanja



Na slici 13. prikazane su deskriptivne mjere (medijan, minimum, maksimum i interkvartilni raspon) MADRAS skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Uočljiv je kontinuirani pad prosječnih vrijednosti tijekom istraživanja u svim homogenim skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika; dominira razlika između skupnih zbrova prije liječenja i skupnih zbrova nakon osam tjedana liječenja.

Tablica 20. Rezultati usporedbe rezultata MADRAS skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama bolesnika prije početka terapije

BOLEST (n)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	Post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA + HIPOTIREOZA (45)	MDR1	3,00	$\chi^2 = 81,71$ Df = 2 P < 0,001	MDR1 - MDR2	<0,001
	MDR2	1,78			
	MDR3	1,22		MDR2 - MDR3	<0,001
KOPB + EPILEPSIJA (58)	MDR1	3,00	$\chi^2 = 105,84$ Df = 2 P < 0,001	MDR1 - MDR2	<0,001
	MDR2	1,83			
	MDR3	1,17		MDR2 - MDR3	<0,001
DIJABETES (45)	MDR1	3,00	$\chi^2 = 76,63$ Df = 2 P < 0,001	MDR1 - MDR2	<0,001
	MDR2	1,72			
	MDR3	1,28		MDR2 - MDR3	0,008

U tablici 20. prikazani su rezultati usporedbe (Friedmanovom dvosmjernom analizom varijance rangova za ponavljana mjerenja) MADRAS skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije, podijeljenih u tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika. Za sve tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika razlika u vrijednostima skupnog MADRAS zbira je statistički visoko značajna tijekom trajanja istraživanja, a post hoc analizom utvrđeno je da je razlika između početnog stanja i stanja nakon osam tjedana terapije statistički značajna na jednopromilnoj razini u sve tri navedene ispitivane skupine. Razlika značajnosti između stanja pri prvoj (8 tjedana) i zadnjoj (24 tjedna) kontroli statistički je značajna na

jednopromilnoj razini u skupinama 'astma i hipotireoza' te 'epilepsija i KOPB'; u skupini ispitanika oboljelih od dijabetesa razlika je značajna na jednopostotnoj razini.

Tablica 21. Deskriptivne mjere za česticu 3 MADRAS zbira kojom ispitujeemo napetost bolesnika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama bolesnika na početku ispitivanja

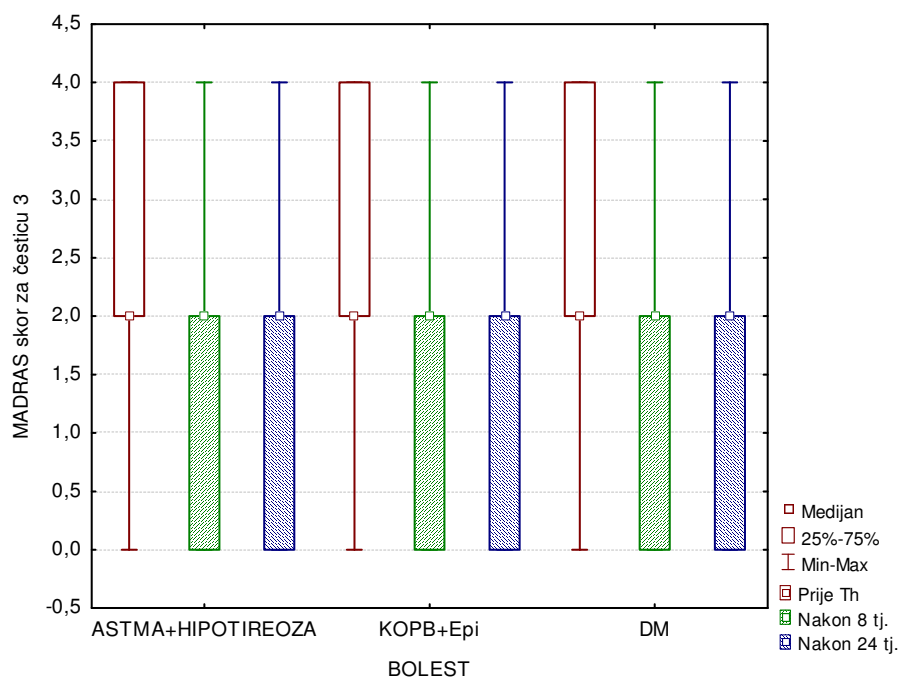
BOLEST		MDR1_3	MDR2_3	MDR3_3
ASTMA + HIPOTIREOZA	N	60	56	45
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
KOPB + EPILEPSIJA	N	90	77	58
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
DIJABETES	N	60	55	45
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	4	2	2
	25. centila	2	0	0
	75. centila	4	2	2
Ukupno	N	210	188	148
	Minimum	0	0	0
	Maksimum	4	4	4
	Medijan	2	2	2

U tablici 21. prikazane su deskriptivne mjere za česticu 3 MADRAS zbira kojom ispitujeemo napetost bolesnika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna

terapije, podijeljene na početku ispitivanja u tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika.

Grafički je taj sadržaj prikazan na slici 14. Ističu se značajne razlike između stanja prije početka terapije i ostalih faza ispitivanja.

Slika 14. Čestica 3 MADRAS zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama bolesnika na početku ispitivanja



Tablica 22. Rezultati usporedbe rezultata čestice 3 MADRAS zbira kojom ispitujemo napetost bolesnika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama bolesnika prije početka terapije

BOLEST (n)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	Post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA + HIPOTIREOZA (45)	MDR1_3	2,53	$\chi^2 = 36,08$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_3 - MDR2_3	<0,001 0,763
	MDR2_3	1,71		MDR2_3 - MDR3_3	
	MDR3_3	1,76		MDR3_3	
KOPB + EPILEPSIJA (58)	MDR1_3	2,49	$\chi^2 = 43,24$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_3 - MDR2_3	<0,001 0,769
	MDR2_3	1,78		MDR2_3 - MDR3_3	
	MDR3_3	1,73		MDR3_3	
DIJABETES (45)	MDR1_3	2,42	$\chi^2 = 26,69$ Df = 2 P < 0,001	MDR1_3 - MDR2_3	<0,001 0,439
	MDR2_3	1,84		MDR2_3 - MDR3_3	
	MDR3_3	1,73		MDR3_3	

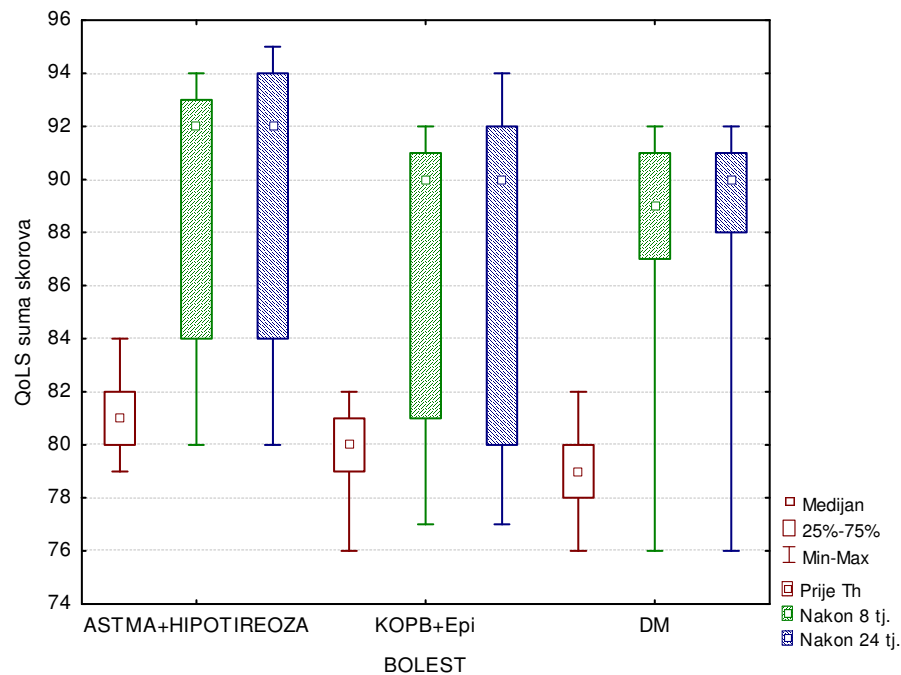
U tablici 22. prikazani su rezultati usporedbe (Friedmanovom dvosmjernom analizom varijance rangova za ponavljana mjerenja) čestice 3 MADRAS zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije podijeljenih u tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika. Za sve tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika razlika u vrijednostima čestice 3 MADRAS zbira je statistički visoko značajna tijekom trajanja istraživanja, a post hoc analizom utvrđeno je da je razlika između početnog stanja i stanja nakon osam tjedana terapije statistički značajna na jednopromilnoj razini u sve tri navedene ispitivane skupine. Razlika značajnosti između stanja pri prvoj kontroli (nakon 8 tjedana) i posljednjoj (24 tjedna) statistički nije značajna.

Tablica 23. Deskriptivne mjere za Q-LES-Q skupni zbir prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama bolesnika na početku ispitivanja

BOLEST		QLSQ1	QLSQ2	QLSQ3
ASTMA + HIPOTIREOZA	N	60	56	45
	Minimum	79	80	80
	Maksimum	84	94	95
	Medijan	81	92	92
	25. centila	80	84	84
	75. centila	82	93	94
KOPB + EPILEPSIJA	N	90	77	58
	Minimum	76	77	77
	Maksimum	82	92	94
	Medijan	80	90	90
	25. centila	79	80,8	80
	75. centila	81	91	92
DIJABETES	N	60	55	45
	Minimum	76	76	76
	Maksimum	82	92	92
	Medijan	79	89	90
	25. centila	78	86,5	88
	75. centila	80,5	91	91
UKUPNO	N	210	188	148
	Minimum	76	76	76
	Maksimum	84	94	95
	Medijan	80	90	90

U tablici 23. prikazane su deskriptivne mjere za Q-LES-Q skupni zbir (upitnik kojim ispitujemo kvalitetu života) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije, podijeljene na početku ispitivanja u tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika.

Slika 15. Q-LES-Q skupni zbir prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije, po homogenim skupinama bolesnika na početku ispitivanja



Na slici 15. prikazane su deskriptivne mjere (medijan, minimum, maksimum i interkvartilni raspon) Q-LES-Q skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije, podijeljene u tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika na početku ispitivanja. Dominira konzistentan rast prosječnih vrijednosti tijekom istraživanja u sve tri homogene skupine.

Tablica 24. Rezultati usporedbe rezultata Q-LES-Q skupnog zbira prije terapije, nakon 8 i 24 tjedna terapije po homogenim skupinama bolesnika na početku ispitivanja

BOLEST (n)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	Post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA + HIPOTIREOZA (45)	QLS1	1,08	$\chi^2 = 66,45$ Df = 2 P < 0,001	QLS1 - QLS2 QLS2 - QLS3	<0,001 0,006
	QLS2	2,31			
	QLS3	2,61			
KOPB + EPILEPSIJA (58)	QLS1	1,31	$\chi^2 = 48,51$ Df = 2 P < 0,001	QLS1 - QLS2 QLS2 - QLS3	<0,001 0,003
	QLS2	2,22			
	QLS3	2,47			
DIJABETES (45)	QLS1	1,28	$\chi^2 = 38,63$ Df = 2 P < 0,001	QLS1 - QLS2 QLS2 - QLS3	<0,001 0,139
	QLS2	2,28			
	QLS3	2,44			

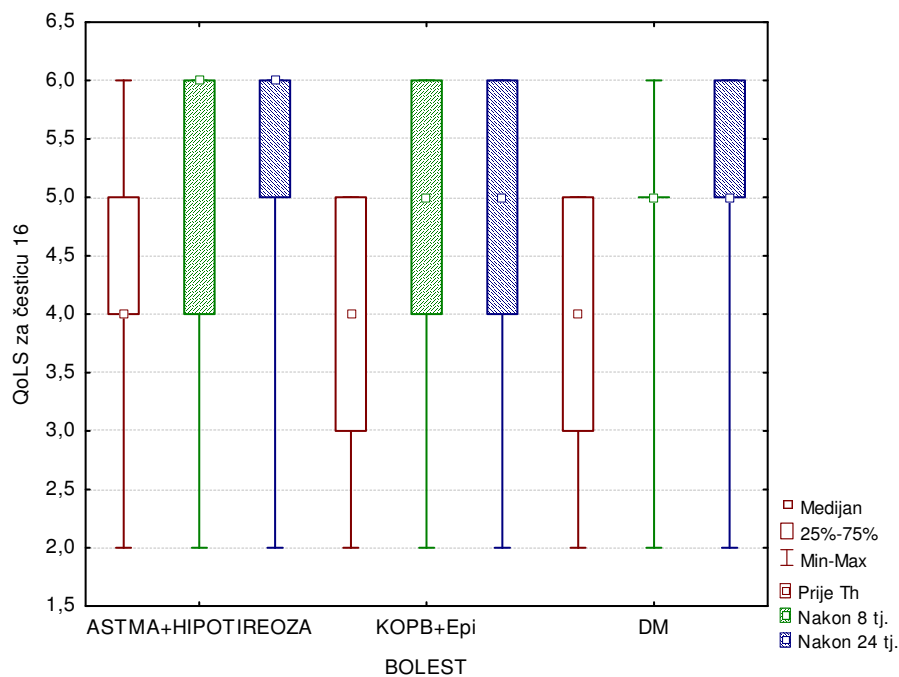
U tablici 24. prikazani su rezultati usporedbe rezultata Q-LES-Q skupnog zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika na početku ispitivanja. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički visoko značajna razlika među fazama istraživanja u sve tri skupine kroničnih tjelesnih bolesnika. Post hoc analizom utvrđeno je da je ta razlika pripisiva razlikama između stanja prije terapije i stanja pri prvoj kontroli u sve tri homogene skupine ispitanika na jednopromilnoj razini značajnosti. Razlika stanja nakon 8 tjedana terapije u odnosu na stanje nakon 24 tjedna terapije, nalazi se u prve dvije skupine ispitanika na jednopostotnoj razini statističke značajnosti, a ne nalazimo u trećoj skupini ispitanika.

Tablica 25. Deskriptivne mjere za česticu 16 Q-LES-Q zbira (kojom ispitujeemo ukupno zadovoljstvo ispitanika) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije, po homogenim skupinama bolesnika na početku ispitivanja

BOLEST		QLSQ1_16	QLSQ2_16	QLSQ3_16
ASTMA + HIPOTIREOZA	N	60	56	45
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	6	6	6
	Medijan	4	6	6
	25. centila	3,5	4	4,5
	75. centila	5	6	6
KOPB + EPILEPSIJA	N	90	77	58
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	5	6	6
	Medijan	4	5	5
	25. centila	3	4	4
	75. centila	5	6	6
DIJABETES	N	60	55	45
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	5	6	6
	Medijan	4	5	5
	25. centila	3	4,5	5
	75. centila	5	5,5	6
UKUPNO	N	210	188	148
	Minimum	2	2	2
	Maksimum	6	6	6
	Medijan	4	5	6

U tablici 25. prikazane su deskriptivne mjere za česticu 16 Q-LES-Q zbira kojom ispitujeemo ukupno zadovoljstvo ispitanika prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije, podijeljene na početku ispitivanja u tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika.

Slika 16. Čestica 16 Q-LES-Q zbira (kojom ispitujemo ukupno zadovoljstvo ispitanika) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama bolesnika na početku ispitivanja



Na slici 16. prikazane su deskriptivne mjere (medijan, minimum, maksimum i interkvartilni raspon) čestice 16 Q-LES-Q zbira prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije, podijeljene u tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika na početku ispitivanja. Dominira konzistentan rast prosječnih vrijednosti tijekom istraživanja u sve tri homogene skupine.

Tablica 26. Rezultati usporedbe rezultata čestice 16 Q-LES-Q zbira (kojim ispitujemo ukupno zadovoljstvo ispitanika) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po homogenim skupinama bolesnika prije početka terapije

BOLEST (n)	Varijabla	Prosječni rang	Friedmanova anova	Post hoc	
				Usporedba	P
ASTMA + HIPOTIREOZA (45)	QLS1_16	1,38	$\chi^2 = 40,22$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_16 - QLS2_16 QLS2_16 - QLS3_16	<0,001 0,034
	QLS2_16	2,30			
	QLS3_16	2,32			
KOPB + EPILEPSIJA (58)	QLS1_16	1,52	$\chi^2 = 29,14$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_16 - QLS2_16 QLS2_16 - QLS3_16	<0,001 0,028
	QLS2_16	2,16			
	QLS3_16	2,32			
DIJABETES (45)	QLS1_16	1,44	$\chi^2 = 28,26$ Df = 2 P < 0,001	QLS1_16 - QLS2_16 QLS2_16 - QLS3_16	<0,001 0,071
	QLS2_16	2,26			
	QLS3_16	2,30			

U tablici 26. prikazani su rezultati usporedbe rezultata čestice 16 Q-LES-Q zbira (kojom je ispitano ukupno zadovoljstvo ispitanika) prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika koje su homogene prije početka terapije. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički visoko značajna razlika među fazama istraživanja unutar svake skupine kroničnih tjelesnih bolesnika. Post hoc analizom utvrđeno je da je ta razlika pripisiva razlikama između stanja prije terapije i stanja pri prvoj kontroli u sve tri skupine na jednopromilnoj razini značajnosti, a razlika stanja nakon 8 tjedana terapije u odnosu na stanje nakon 24 tjedana terapije ne pokazuje statističke značajnosti.

Tablica 27. Broj i postotak ispitanika koji nisu završili ispitivanje

Bolest	Prvi posjet	Drugi posjet, 8 tjed.	Treći posjet, 24 tjed.	Ukupan broj i % nisu završili ispit.
UKUPAN	210	188	148	62
BROJ i %		22 - 11%	40 - 19%	30%
ASTMA	30	28	22	8
				27%
KOPB	30	26	18	12
				40%
HIPOTIREOZA	30	28	23	7
				24%
EPILEPSIJA	60	51	40	20
				34%
DIJABETES	60	55	45	15
				25%

U tablici 27. prikazani su ispitanici koji nisu završili ispitivanje, a boluju od kroničnih tjelesnih bolesti i depresije koju smo liječili sertralinom u vremenu od 24 tjedna. Ispitivanje nije završilo 62, odnosno 30% ispitanika: 22 ili 11% ispalo je iz ispitivanja tijekom prvih 8 tjedana, a 40 ili 19% ispitanika ispalo je u vremenu od druge do treće posjete. Kod oboljelih od KOPB-a broj ispitanika koji nije završio ispitivanje iznosi 40%, u oboljelih od astme 27%, hipotireoze 24%, epilepsije 34%, a dijabetesa 25% ispitanika.

5. RASPRAVA

Iako poznata od davnina, depresija se često ubraja u bolesti modernog društva. Posljednjih desetljeća broj depresivnih bolesnika višestruko raste.¹ Najčešće spominjani razlozi su moderan način života, otuđivanje, gubitak interesa za socijalne kontakte, ali i bolja dijagnostika te češće prepoznavanje bolesti.⁵ Velik broj kroničnih tjelesnih bolesnika boluje od još jedne ili više bolesti koje se javljaju u komorbiditetu. Najčešći psihijatrijski poremećaji koji se javljaju u komorbiditetu s kroničnim tjelesnim bolestima jesu depresija i anksioznost.¹⁹ Brojna ispitivanja ukazuju na visoku prevalenciju depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika dok značajno manji broj ispituje rezultate liječenja. Rezultati dosad provedenih studija ukazuju da učinkovitim i dovoljno dugim liječenjem depresije dolazi do poboljšanja kvalitete života, čime se postiže aktivniji pristup samih bolesnika u liječenju primarne bolesti.^{23,26,29}

Ovo ispitivanje potaknuto je zanimljivim rezultatima istraživanja objavljenima u stranoj literaturi te činjenicom da u našoj zemlji dosad takva ili slična ispitivanja nisu provedena. Ispitivanje je podijeljeno u dva dijela. U prvom dijelu ispitana je prevalencija depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika. Pojedinačno prevalencija je ispitana u astmi, kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti, epilepsiji, dijabetesu i hipotireozu. U drugom dijelu ispitivanja ispitan je utjecaj liječenja depresije sertralinom na stupanj depresije, kvalitetu života i opće stanje ispitanika na uzorku depresivnih kroničnih tjelesnih bolesnika. Tijekom prvog dijela ispitivanja obrađeni su rezultati 2153 ispitanika, 228 ispitanika nije završilo ispitivanje. Upitnik na valjan način nije ispunilo 5,1% ispitanika, a 5,5% ispitanika već se liječi od depresivnog poremećaja pa nisu zadovoljili ulazne kriterije. Kriterije za depresivni poremećaj nije ispunilo 1383

bolesnika. Prevalencija depresivnog poremećaja na navedenom uzorku iznosi 28,2%, odnosno depresivni je poremećaj potvrđen u 542 ispitanika. Ukupan uzorak od 542 depresivna kronična tjelesna bolesnika podijeljen je po težini depresivne epizode, po spolu i dobi. Blaga depresivna epizoda potvrđena je u 52,4% ispitanika, umjerena depresivna epizoda u 34,3% i teška depresivna epizoda u 13,3% ispitanika. Rezultati dobiveni ovim ispitivanjem odgovaraju rezultatima dobivenim u inozemnim istraživanjima u kojima se prevalencija kreće od 14 do 56%, a u većini kontroliranih studija od 25 do 35%.^{23,27,28} U ovom ispitivanju blaga i umjerena depresivna epizoda utvrđene su u 86,7% ispitanika, a teška depresivna epizoda u 13,3%. Ispitanici kod kojih je utvrđena teška depresivna ili depresivna epizoda sa psihotičnim obilježjima, upućeni su na bolničko psihijatrijsko liječenje. Ukupan uzorak depresivnih kroničnih tjelesnih bolesnika sastoji se od 346 žena (63,8%) i 196 muškaraca (36,2%), što odgovara podacima iz literature da se depresija javlja dva do tri puta češće u žena.¹⁻³ Razlike s obzirom na spol i težinu depresivne epizode nisu nađene i ne odstupaju od vrijednosti dobivenih u objavljenim ispitivanjima. Blaga depresivna epizoda utvrđena je u 52%, umjerena u 35%, teška u 13% ženskih ispitanika, a u muških ispitanika blaga depresivna epizoda utvrđena je u 55%, umjerena u 33%, a teška u 12% ispitanika. Kronični tjelesni bolesnici kod kojih je utvrđena depresija, podijeljeni su po dobi u tri skupine. U prvoj skupini od 18 do 30 godina bilo je 111 (20,5%), u drugoj skupini od 31 do 50 godina 202 (37,3%) i u trećoj skupini starijih od 50 godina 229 (42,2%) ispitanika. Raspodjela prema dobi odgovara već poznatim rezultatima da je depresija bolest srednje i starije dobi. Mladi ispitanici iz skupine do 30 godina iznimno teško prihvaćaju da boluju od kronične bolesti, da svakodnevno, a često i do kraja života moraju uzimati lijekove, i više puta tijekom godine odlaziti na redovne kontrolne

preglede. Bolest ih u mnogim aktivnostima ograničava, što uz već navedene razloge često može biti okidač za razvoj depresije.⁴ U ovom ispitivanju najveći broj mlađih ispitanika nađen je u oboljelih od astme, epilepsije i hipotireoze, a ispitanika starijih od pedeset godina u oboljelih od KOPB-a i dijabetesa. Čest problem bolesnika starije životne dobi je i značajan broj tjelesnih simptoma koji maskiraju depresiju.^{14,15} Prevalencija depresije, te podjela po spolu, dobi i težini depresivne epizode ispitana je i s obzirom na svaku od kroničnih tjelesnih bolesti. Prevalencija je prikazana na slici 3., podjela po bolesti i spolu na slici 4., a po dobi na slici 5. Rezultati ispitivanja ukazuju na visoku pojavnost depresije u svakoj od skupina bolesnika koji boluju od ispitivane kronične tjelesne bolesti.

Ispitano je 356 bolesnika koji boluju od astme, a depresija je utvrđena u njih 91 i to u 52 ženskih i 39 muških ispitanika, što odgovara prevalenciji od 25,6%. Dosad objavljena istraživanja populacije koja boluje od astme kod odraslih, pokazuju učestalost depresije od 20 do 30%.^{41,43,48} U uzorku nije nađena statistički značajna razlika s obzirom na spol iako nalazimo veći broj ispitanika ženskog spola. Podjela po dobi ukazuje na veći broj mlađih ispitanika u odnosu na neke druge bolesti: 37,4% do 30 godina, od 31 do 50 godina 40,6% te 22% ispitanika starijih od pedeset godina. Rezultati podjele s obzirom na težinu depresivne epizode slični su u svim kroničnim tjelesnim bolestima. U ispitanika koji boluju od astme blaga depresivna epizoda utvrđena je u 57%, umjerena u 30% i teška u 13% ispitanika.

Ispitanika koji boluju od KOPB-a bilo je 301, depresija je utvrđena u njih 80 (26,6%), 44 žene i 36 muškaraca; ni u ovoj skupini ispitanika nije utvrđena statistički značajna razlika s obzirom na spol. Podaci iz literature ukazuju da depresivne simptome nalazimo u 74% pacijenata s KOPB-om. Prevalencija depresije u KOPB-u kreće se između 25 i

50%, a s obzirom na demografske varijable i prisutnost komorbiditeta, u najvećem broju ispitivanja ona iznosi 28%.^{73,82,84} Utvrđeno je 86,3% ispitanika starijih od 51 godine u oboljelih od KOPB-a, podatak ne čudi s obzirom da znamo da je KOPB bolest koja se najčešće javlja u starijoj životnoj dobi kao posljedica dugogodišnjeg pušenja.^{90,91} Skupinu od 31 do 50 godina čini 13,7% ispitanika. Ispitanika mlađih od 30 godina koji boluju od KOPB-a u navedenom uzorku nije bilo. Blaga depresivna epizoda utvrđena je u 52,5%, umjerena u 35%, a teška u 12,5% ispitanika.

Ispitano je 510 bolesnika koji boluju od epilepsije, a depresija je potvrđena u 151 ispitanika (29,6%). Blaga depresivna epizoda utvrđena je u 52%, umjerena u 35% i teška u 13% ispitanika. Podaci iz literature ukazuju na prevalenciju depresije od 35% u bolesnika koji boluju od epilepsije. U bolesnika s kontroliranim napadajima ona se kreće od 10 do 25%, a kod bolesnika kod kojih epileptički napadaji nisu pod kontrolom učestalost je veća od 50%.^{117,118,131} Na uzorku bolesnika koji boluju od epilepsije, depresija je utvrđena u 99 žena i 52 muškarca, čime je potvrđena statistički značajna razlika s obzirom na spol. Podjela s obzirom na dob ne pokazuje statističke značajnosti, najviše je ispitanika 40,4% iz skupine od 31 do 50 godina, 31,8% iz skupine ispitanika starijih od 56 godina, a 27,8% iz skupine od 18 do 30 godina.

Bolesnika koji boluju od dijabetesa ispitano je 446, a depresija je utvrđena u 32,2%, odnosno 147 ispitanika, 99 žena i 48 muškaraca, čime je potvrđena statistički značajna razlika s obzirom na spol. Prema poznatoj literaturi dijabetes je bolest koja je od kroničnih tjelesnih bolesti najčešće predmet raznih istraživanja vezanih uz pojavnost i liječenje depresije. Prevalencija se kreće od 30 do 40%.^{161,162,166,168} Prisutnost depresije u oboljelih od dijabetesa značajno je viša u žena (28%) u odnosu na muškarce (18%). Značajno je viša u nekontroliranim (35%) u odnosu na kontrolirane studije 25%.^{162,168}

Podjela s obzirom na težinu depresije ukazuje na već poznate rezultate iz ispitivanja provedenih na drugim kroničnim tjelesnim bolestima. Blaga depresivna epizoda utvrđena je u 50%, umjerena u 37%, a teška u 13% ispitanika. Podjela po dobi ukazuje da je najveći broj ispitanika starije dobi. Starijih od 51 godine u uzorku bilo je 49%, u skupini od 31 do 50 godina 43,5%, a ispitanika od 18 do 30 godina svega 7,5%. Podaci iz literature ukazuju na prevalenciju depresije u oboljelih od hipotireoze od 17 do 27% ovisno o populaciji, osjetljivosti izabranog upitnika te duljini trajanja bolesti.^{198.199.204}

U ovom ispitivanju ispitano je 302 bolesnika koji boluju od hipotireoze, a depresija je utvrđena u njih 73 (24,2%). Podjela ispitanika koji boluju od hipotireoze i depresije s obzirom na spol ukazuje također na statistički značajnu razliku. Depresija je utvrđena u 52 žene i 21 muškarca. Podjela po dobi ukazuje da je najveći broj ispitanika mlađe dobi. Mladih ispitanika od 18 do 30 godina u uzorku je 32,9%, u skupini od 31 do 50 godina 39,7 %, a starijih od 51 godine bilo je 27,4%. Prevalencija depresije od 20 do 25% u oboljelih od hipotireoze potvrđena je u objavljenim ispitivanjima kojih, u odnosu na druge kronične tjelesne bolesti, ima svega nekoliko. Zanimljiv je podatak da velik broj bolesnika koji boluje i liječi se od depresije posljedično razvija subklinički oblik hipotireoze.^{199,202}

Drugi dio ispitivanja uključivao je 210 depresivnih ispitanika koji su slučajnim odabirom putem računala izdvojeni iz skupine od 542 kronična tjelesna bolesnika. Ispitanici su liječeni sertralinom i praćeni kroz 24 tjedna, stariji su od 18 godina i potpisali su informirani pristanak za dragovoljno sudjelovanje u ispitivanju. Praćeni su tijekom tri posjete. Prvi dan ispitivanja (ne uzimaju terapiju) ujedno je i prvi posjet, nakon 8 tjedana drugi posjet i treći posjet nakon 24 tjedna liječenja. Na svakom od navedenih posjeta standardiziranim upitnikom MADRAS praćen je učinak liječenja

sertralinom na stupanj depresije, a promjena u kvaliteti života ispitanika Q-LES-Q upitnikom za ispitivanje kvalitete života. Praćen je i učinak liječenja depresije na promjene standardnih parametara kojima pratimo stanje kroničnih tjelesnih bolesnika na redovitim kontrolama. Ispitanici su prema naputku etičkih komisija bili sami sebi kontrola. Ispitanici ni deskriptivno ni analitički nisu opisivani kao jedinstvena skupina kroničnih tjelesnih bolesnika kao u prvom dijelu ispitivanja, budući da je Mann-Whitneyevom analizom varijance za neovisna mjerenja utvrđena statistički značajna inhomogenost skupina bolesnika na početku istraživanja. Stoga su ispitanici podijeljeni u tri statistički homogene skupine: prvu su činile astma i hipotireoza, drugu KOPB i epilepsija te treću dijabetes melitus kao zasebna skupina. Osim u navedene tri skupine, stupanj depresije i kvaliteta života ispitanika praćeni su pojedinačno za svaku kroničnu tjelesnu bolest koja je ispitivana u ovoj studiji. Depresivnih ispitanika koji boluju od epilepsije i dijabetesa uključeno je po 60, a u skupinama oboljelih od astme, KOPB-a i hipotireoze po 30 ispitanika. Broj ispitanika u navedenim skupinama određen je prema recipročnoj zastupljenosti bolesnika u ukupnom uzorku depresivnih kroničnih tjelesnih bolesnika. Uzorak od 210 kroničnih tjelesnih bolesnika koji boluju od depresije podijeljen je prema dobi i spolu. U tablici 3. prikazane su i uspoređene dobne distribucije bolesnika pojedinih podgrupa. Rezultati ukazuju da u skupinama bolesnika oboljelih od astme i epilepsije prevladavaju mlađi ispitanici, u skupini ispitanika koji boluju od hipotireoze prevladavaju ispitanici srednje dobi, a u skupinama bolesnika oboljelih od KOPB-a i dijabetesa većina ispitanika starije je životne dobi. Usporedna distribucija ispitanika po spolu i skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika ukazuje da je 57,1% ispitanika ženskog spola, a 42,9% muškog. Razlike između skupina kroničnih tjelesnih bolesnika nisu bile statistički značajne. Navedeni rezultati prikazani su u tablici

4. Prateći rezultate skupnih zbirova koji su postignuti na MADRAS ljestvici, pratili smo uspješnost liječenja depresije sertralinom u kroničnih tjelesnih bolesnika s obzirom na bolest. Rezultati ukazuju da za sve skupine kroničnih tjelesnih bolesnika nalazimo statistički visoku značajnu razliku u vrijednostima skupnog MADRAS zbira tijekom trajanja istraživanja. Post hoc analizom utvrđeno je da je razlika između početnog stanja i stanja nakon osam tjedana terapije statistički značajna na jednopromilnoj razini značajnosti ($p < 0,001$). Razlika između stanja na prvoj kontroli nakon 8 tjedana (drugi posjet) i zadnjoj kontroli nakon 24 tjedna statistički je značajna na jednopostotnoj razini značajnosti ($p < 0,01$) za sve kronične tjelesne bolesti. Ovim rezultatima pokazano je da se već nakon 8 tjedana liječenja depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika antidepresivima, u ovom slučaju sertralinom, postižu statistički značajne promjene u raspoloženju ispitanika. Nastavkom liječenja kroz sljedećih 16 tjedana održava se i još djelomično poboljšava raspoloženje u većine ispitanika, samo navedene promjene više nisu statistički značajne. Rezultati svjetskih istraživanja ukazuju na slične rezultate, odnosno na visoku uspješnost liječenja depresije selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina u raznim tjelesnim bolestima. Bolesnici liječeni sertralinom iskazuju kvalitetan terapijski odgovor, simptomi depresije i astme se smanjuju, uz malen broj nuspojava i dobru podnošljivost.^{101,125,177,181} Spoznaje o liječenju depresije u bolesnika koji boluju od KOPB-a potvrđuju svrhu i neophodnost farmakološkog liječenja. Antidepresivi prvog izbora u liječenju depresije u bolesnika oboljelih od kroničnih tjelesnih bolesti su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. U odnosu na druge antidepresive imaju povoljan profil nuspojava, manje su sedativni, sigurni su s obzirom na sklonost izazivanja epileptičkih napadaja, a u slučaju predoziranja mogućnost smrtnog ishoda je iznimno mala.¹⁶ Sertralin, uz svoju značajnu učinkovitost na

depresiju, razvija minimalne farmakokinetičke interakcije s antiepilepticima, najčešće korištena doza je 50 mg, koja je korištena i u našem ispitivanju.^{125,139} Sertralin je antidepresiv kojim je postignut učinak na simptome depresije od 85% nakon šest mjeseci liječenja u ispitanika koji boluju od dijabetesa, uz najmanji broj recidiva.^{177,181} U oboljelih od hipotireoze učinkovit je u liječenju depresije i stabilizira vrijednosti hormona štitne žlijezde.^{210,211} Rezultati ispitivanja provedeni na depresivnim bolesnicima koji boluju od dijabetesa ukazuju da je liječena skupina imala niži HbA1c od neliječene skupine, ali bez statističke značajnosti.¹⁷⁷ Rezultati usporedbe rezultata MADRAS skupnog zbira agregirani su u tri statistički homogene skupine i još diferentnije pokazuju uspješnost liječenja kroničnih tjelesnih bolesti sertralinom na navedenom uzorku. Načelno, oni odgovaraju rezultatima koje smo prikazali s obzirom na svaku pojedinačnu kroničnu tjelesnu bolest. Prvu skupinu čine astma i hipotireoza, drugu KOPB i epilepsija, u trećoj je dijabetes melitus kao zasebna skupina. Uočljiv je kontinuirani pad prosječnih vrijednosti zbroja na MADRAS skali tijekom ispitivanja u svim homogenim skupinama. Za sve tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika razlika u vrijednostima skupnog MADRAS zbira je statistički visoko značajna tijekom trajanja istraživanja, što je dokazano Friedmanovom dvosmjernom analizom varijance rangova za ponavljana mjerenja. Za prvu skupinu $\chi^2=81,71$ ($p < 0,001$), za drugu $\chi^2=105,84$ ($p < 0,001$) i za dijabetes $\chi^2=76,63$ ($p < 0,001$). Izrazita razlika između skupnih zbroja prije liječenja i nakon osam tjedana liječenja utvrđena je post hoc analizom i značajna je na jednopromilnoj razini ($p < 0,001$) u sve tri navedene ispitivane skupine. Razlika značajnosti između stanja pri prvoj (8 tjedana) i zadnjoj (24 tjedna) kontroli statistički je značajna na jednopromilnoj razini ($p < 0,001$) u prvoj skupini (astma i hipotireoza) i drugoj (epilepsija i KOPB) skupini ispitanika. U oboljelih od

dijabetesa razlika je značajnosti na jednopostotnoj razini ($p < 0,01$). Navedeni rezultati prikazani su u tablicama 19. i 20. te na slici 13. Rezultati ukazuju da se kontinuiranim liječenjem istom dozom antidepresiva sertralina, postiže poboljšanje raspoloženja ispitanika u prvih osam tjedana ispitivanja. Daljnje poboljšanje raspoloženja u vremenu od 8 do 24 tjedna ispitivanja nije statistički značajno, ali se raspoloženje održava poboljšano. Opisujući depresiju uz sniženo raspoloženje, naveden je i velik broj drugih simptoma, od kojih su značajniji napetost i anksioznost te poremećaji spavanja. Anksioznost se u oboljelih od kroničnih tjelesnih bolesti može javiti kao simptom depresije, dok se anksiozni poremećaji u navedenoj skupini bolesnika javljaju kao komorbiditet. Navedeni podaci iz literature ukazali su na potrebu praćenja tih parametara, stoga su ispitani rezultati zbrova za pojedine čestice MADRAS skale. Ispitani su rezultati zbrova za česticu 3 MADRAS skale kojom je praćena napetost, za česticu 4 MADRAS skale kojom je ispitivano spavanje bolesnika i za česticu 9 MADRAS skale kojom je ispitan stupanj pesimističkog razmišljanja u depresivnih ispitanika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti. Rezultati zbrova za česticu 3 MADRAS skale ukazuju da je značajan broj ispitanika tijekom liječenja u prvih 8 tjedana manje napet. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički visoko značajna razlika između faza istraživanja unutar svake skupine kroničnih tjelesnih bolesnika s obzirom na bolest. Post hoc analizom utvrđeno je da je ta razlika pripisiva razlikama između stanja prije terapije i stanja pri prvoj kontroli nakon 8 tjedana liječenja na jednopromilnoj razini značajnosti ($p < 0,001$). Dobiveni rezultati pokazuju da se većina anksioznih simptoma i napetost povlače tijekom prva dva mjeseca liječenja sertralinom jer u vremenu od 8 do 24 tjedna ispitivanja razlike stanja u svim bolestima, osim epilepsije, nisu statistički značajne. Razlika u stanju napetosti između 8 tjedna i

stanja nakon 24 tjedna terapije, statistički je značajna jedino u epilepsiji i to na jednopostotnoj razini značajnosti. Navedeni rezultati prikazani su u tablicama 7. i 8. te na slici 7. Rezultati ispitivanja zbira čestice 3 MADRAS skale u već navedene tri homogene skupine ukazuju na istovjetne rezultate koji su dobiveni pri podjeli na pojedinačne kronične tjelesne bolesti. U sve tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika razlika u vrijednostima prije terapije, nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije na visokoj je razini značajnosti ($p < 0,001$), mjerena Friedmanovom dvosmjernom analizom varijance rangova za ponavljana mjerenja. Post hoc analizom utvrđeno je da je razlika između početnog stanja i stanja nakon 8 tjedana terapije statistički značajna na jednopromilnoj razini ($p < 0,001$) u sve tri navedene ispitivane skupine. Razlika značajnosti između stanja nakon 8 tjedana liječenja i posjete nakon 24 tjedna liječenja statistički nije značajna, čime se još jednom potvrđuje da se napetost povlači u tijeku prva dva mjeseca liječenja. Navedeni rezultati prikazani su u tablicama 21. i 22. te na slici 14. Poremećaj spavanja spada u drugu skupinu čestih simptoma depresije prema ICD-10 klasifikaciji.⁷ U kroničnih tjelesnih bolesnika kod kojih je otkrivena depresija uz poremećaj raspoloženja, dominiraju simptomi povećanog umaranja, poremećaji sna, apetita i poteškoće s koncentracijom.^{19,25} Poremećaj spavanja jedan je od simptoma depresije, a često se javlja i u kroničnih tjelesnih bolesnika, stoga su praćeni rezultati zbirna za česticu 4 MADRAS skale. Tijekom liječenja depresije praćen je učinak na spavanje ispitanika nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna terapije, a s obzirom na svaku od praćenih kroničnih tjelesnih bolesti i s obzirom na tri homogene skupine istih. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički značajna razlika između faza istraživanja unutar skupine oboljelih od epilepsije i dijabetesa. Post hoc analizom utvrđeno je da je ta razlika pripisiva razlikama između

stanja prije uzimanja antidepresivne terapije i stanja nakon osam tjedana, odnosno prve kontrole. Čime se utvrđuje poboljšanje raspoloženja kao posljedica liječenja antidepresivom sertralinom. Razlika zbroja za česticu 4 MADRAS skale, kojom je ispitivano spavanje između prve posjete, odnosno početka uzimanja antidepresivne terapije, te druge posjete nakon 8 tjedana, nisu nađene u oboljelih od astme, KOPB-a i hipotireoze. Razlike zbroja između stanja nakon 8 tjedana liječenja i završne posjete nakon 24 tjedna liječenja statistički nisu značajne ni u jednoj kroničnoj tjelesnoj bolesti. Rezultati su prikazani u tablicama 9. i 10. te na slici 8. Rezultati ispitivanja zbira čestice 4 MADRAS skale u tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesti ukazuju na istovjetne rezultate pa ih stoga nismo zasebno opisivali. Navedeni podaci potvrđuju da liječenjem depresije smanjujemo poteškoće vezane uz spavanje, ali bez statistički značajnog učinka na iste. Tijekom ovog ispitivanja nisu propisivani lijekovi za regulaciju spavanja. Rezultati ispitivanja ukazuju da poremećaji spavanja predstavljaju problem u značajnom broju depresivnih bolesnika, te ih je u skupini bolesnika koji se na njih tuže potrebno regulirati i liječiti. Pesimistično razmišljanje također je čest simptom u depresivnih bolesnika, a u slučajevima kad ono traje dulje vrijeme i snažno je izraženo, može progredirati do suicidalnog promišljanja. Rezultati objavljenih ispitivanja ukazuju da je pesimistično razmišljanje jedan od glavnih razloga nesuradljivosti bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti.⁹ Depresija u kroničnih tjelesnih bolesnika povećava rizik od komplikacija, smanjuje kvalitetu života i sposobnost uživanja u životu, a pesimistična razmišljanja otežavaju socijalno funkcioniranje.^{92,183} Pesimistično razmišljanje ispitanika u ovom ispitivanju pratili smo kroz rezultate čestice 9 MADRAS zbira. Uspoređeni su rezultati ispitanika dobiveni prije uzimanja terapije sertralinom, s onima nakon 8 tjedana i nakon 24 tjedna uzimanja

terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesti. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički značajna razlika između faza istraživanja unutar skupine oboljelih od astme i hipotireoze na jednopostotnoj razini značajnosti ($p < 0,01$), a u oboljelih od dijabetesa na jednopromilnoj razini značajnosti ($p < 0,001$). Statistički značajna razlika nije nađena u oboljelih od KOPB-a i epilepsije. Post hoc analizom utvrđeno je da postoji značajna razlika između stanja prije uzimanja terapije i stanja pri prvoj kontroli nakon 8 tjedana. Razlike stanja nakon 8 tjedana terapije i nakon 24 tjedna uzimanja terapije statistički nisu značajne. Navedeni rezultati ukazuju da je pesimistično razmišljanje vrlo ozbiljan i čest problem u kroničnih tjelesnih bolesnika te je dodatno otežan pojavnošću depresije. Teško i kratkotrajno se kontrolira i to samo u nekim bolestima, a u KOPB-u i epilepsiji ne smanjuje se unatoč liječenju depresije. Strah od ponavljajućeg epileptičkog napadaja i njegovih posljedica jedan je od glavnih razloga zašto oboljeli od epilepsije često pesimistički razmišljaju, a u oboljelih od KOPB-a to je intenzivan strah od gušenja i smrti. Istovjetni rezultati dobiveni su i u tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesti pa stoga nisu zasebno opisivani. Zanimljivo je naglasiti da su statistički značajni rezultati zabilježeni jedino u oboljelih od dijabetesa i to u prvih 8 tjedana liječenja na jednopromilnoj razini značajnosti.

Sljedeći parametar koji je praćen u ovom ispitivanju je kvaliteta života jer je važan čimbenik u bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti. Kvaliteta života smanjena je zbog same primarne bolesti, a pojavnošću depresije smanjuje se još nekoliko puta, što je potvrđeno u nizu ispitivanja. *Mrazek i sur.* u svom ispitivanju navode da bolesnici koji boluju od astme i depresije znatno lošije žive, njihovo tjelesno i duševno zdravlje slabije je nego u bolesnika koji boluju od astme bez izraženih simptoma depresije.⁵⁴ Teži oblici astme povezani su s većim i težim brojem simptoma

depresije.^{55,56} Redovit nadzor kvalitete života bitan je parametar u kliničkom praćenju i liječenju oboljelih od KOPB-a jer pokazatelji, poput funkcije pluća, imaju ograničenu vrijednost. Prisutnost depresije vezuje se uz smanjenje kvalitete života kod pacijenata koji boluju od KOPB-a, umanjuje radnu sposobnost, onesposobljava oboljele i ugrožava socijalne kontakte.^{94,95,105} *Perrine i sur.* ukazuju na značajno snižene neuropsihologijske funkcije i kvalitetu života u bolesnika koji boluju od depresije i epilepsije.¹³⁴ Lehrner ukazuje na slabu kvalitetu života u pacijenata kod kojih je dobra regulacija napadaja, ali nije liječena depresija, a Gilliam na snažnije simptome depresije u pacijenata sa slabo reguliranom epilepsijom i lošijim psihosocijalnim uvjetima.^{135,136} Loši psihosocijalni uvjeti, stres i društvena stigmatizacija prediktori su razvoja depresije i smanjuju kvalitetu života u oboljelih od epilepsije. Depresija u bolesnika oboljelih od dijabetesa povećava rizik od komplikacija, smanjuje kvalitetu života te sposobnost uživanja u životu, kao i normalno radno i socijalno funkcioniranje.^{160,183} Rezultati ispitivanja ukazuju da već subklinički simptomi depresije u bolesnika izazivaju bezvoljnost, te potiču oboljele od dijabetesa i hipotireoze na nepridržavanje mjera samozaštite i kontrole.^{160,216} Kvaliteta života pacijenata s hipotireozom i depresivnim poremećajem značajno je snižena, a nakon primjene supstitucijske terapije ona se samo minimalno poboljšava. Ispitivanja u kojem su hipotireoza i depresija liječene kombinacijom antidepressiva uz redovitu nadomjesnu terapiju, pokazala su visoku učinkovitost i značajno poboljšanje kvalitete života oboljelih.^{215,216} Navedeni podaci iz literature potvrđuju potrebu za praćenjem kvalitete života u kroničnih tjelesnih bolesnika. U ovom ispitivanju kvaliteta života je praćena Q-LES-Q upitnikom koji se redovito koristi u praćenju kvalitete života kroničnih tjelesnih bolesnika. Uspoređeni su ukupni rezultati zbroja Q-LES-Q upitnika prije uzimanja terapije, nakon 8 tjedana uzimanja terapije i

nakon 24 tjedna uzimanja terapije. Tijekom navedenog vremena ispitivanja praćeni su i rezultati za česticu 12 Q-LES-Q upitnika kojom je ispitana sposobnost ispitanika da se nose sa svojom primarnom bolešću, te rezultati za česticu 16 Q-LES-Q upitnika kojom je ispitano ukupno zadovoljstvo. Praćena je promjena u kvaliteti života ispitanika, pojedinačno za svaku od ispitivanih kroničnih tjelesnih bolesti. Statistički nismo mogli prikazati sve ispitanike kao zajedničku grupu kroničnih tjelesnih bolesnika pa su prikazani rezultati za tri statistički homogene skupine: astmu i hipotireozu, KOPB i epilepsiju te dijabetes. Rezultati usporedbe rezultata Q-LES-Q skupnog zbira prije uzimanja terapije, nakon 8 tjedana uzimanja terapije i nakon 24 tjedna uzimanja terapije, prikazani Friedmanovom dvosmjernom analizom varijance rangova za ponavljana mjerenja, pokazuju statistički visoko značajnu razliku u svim skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Post hoc analizom utvrđeno je da je razlika skupnog Q-LES-Q zbira između početnog stanja i stanja nakon osam tjedana terapije statistički značajna na jednopromilnoj razini značajnosti ($p < 0,001$). Rezultati skupnog Q-LES-Q zbira nakon 8 tjedana uzimanja terapije, u odnosu na stanje zadnje kontrole nakon 24 tjedna, ukazuju na statistički značajnu razliku na jednopostotnoj razini značajnosti samo u oboljelih od hipotireoze ($p < 0,01$), a u ostalim skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika razlike skupnih zbirova nisu statistički značajne na spomenutoj razini značajnosti. Rezultati usporedbe rezultata Q-LES-Q skupnog zbira prije uzimanja terapije, nakon 8 tjedana i nakon 24 tjedna uzimanja terapije po homogenim skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika na početku ispitivanja, odgovaraju već spomenutim rezultatima s obzirom na pojedinačnu kroničnu tjelesnu bolest. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički visoko značajna razlika tijekom istraživanja u sve tri skupine kroničnih tjelesnih bolesnika. Post hoc analizom utvrđeno je da je razlika između stanja

prije uzimanja terapije i stanja pri prvoj kontroli, nakon 8 tjedna, u sve tri homogene skupine ispitanika prije početka ispitivanja na jednopromilnoj razini značajnosti ($p < 0,001$). Razlika stanja nakon 8 tjedana uzimanja terapije, u odnosu na stanje nakon 24 tjedna liječenja, nalazi se u prvoj skupini 'hipotireoza i astma', te drugoj skupini 'KOPB i epilepsija', na jednopostotnoj razini statističke značajnosti ($p < 0,01$). Statistički značajne razlike u stanju između 8 i 24 tjedna uzimanja terapije ne nalazimo u skupini ispitanika koji boluju od dijabetesa. Navedeni rezultati prikazani su u tablicama 23. i 24. te na slici 15. Rezultati upućuju da je tijekom prva dva mjeseca liječenja depresije u svim skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika postignuto poboljšanje u kvaliteti života. Nastavkom liječenja kroz sljedećih 16 tjedana održana je postignuta kvaliteta života; u nekih bolesti i dalje blago raste, ali razlika između 8 i 24 tjedna ispitivanja nije statistički značajna. Postignuti rezultati potvrđuju hipotezu i odgovaraju rezultatima ispitivanja objavljenima u svijetu. Rezultati ukazuju da se liječenjem depresije i smanjenjem depresivnih simptoma u oboljelih od astme, smanjuju simptomi astme, poboljšava funkcioniranje i kvaliteta života.⁶⁹ Liječenjem depresije u oboljelih od KOPB-a postiže se, uz poboljšanje raspoloženja, povećanje općeg zadovoljstva, veća kvaliteta života, povećana učinkovitost vježbanja te se povećava prestanak pušenja.⁹⁵ Gillham potvrđuje da se u bolesnika koji boluju od epilepsije liječenjem depresije postiže bolje raspoloženje, značajno manji broj napadaja te veća kvaliteta života.¹³⁶ Studija praćenja depresije, glikemije, HbA1c i kvalitete života u bolesnika koji su liječeni antidepresivima, ukazuje na poboljšanje navedenih parametara u prva tri mjeseca liječenja, a u razdoblju od godine dana stanje se postupno pogoršava što se povezuje s nedovoljnom suradljivošću bolesnika.^{177,231} Oboljeli od kroničnih tjelesnih bolesti teško se nose sa svojom bolešću, depresiju najčešće ne prepoznaju i doživljavaju

je kao tešku bolest koja se najčešće događa nekom drugom. Sposobnost ispitanika da se nose sa svojom primarnom bolešću ispitana je kroz praćenje usporedbe rezultata čestice 12 Q-LES-Q zbira prije uzimanja terapije, nakon 8 tjedana i nakon 24 tjedna uzimanja terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesti. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički visoko značajna razlika među fazama istraživanja unutar svake skupine kroničnih tjelesnih bolesnika. Post hoc analizom utvrđena je razlika između stanja prije terapije i stanja nakon 8 tjedana liječenja u skupinama ispitanika koji boluju od epilepsije i dijabetesa na jednopromilnoj razini značajnosti ($p < 0,001$). U skupinama bolesnika oboljelih od astme, hipotireoze i KOPB-a, spomenuta razlika nađena je na jednopostotnoj razini značajnosti. Razlike stanja između 8 tjedana i stanja nakon 24 tjedna uzimanja terapije nisu statistički značajne ni za jednu od navedenih kroničnih tjelesnih bolesti. Navedeni rezultati prikazani su u tablicama 15. i 16. te na slici 11. Rezultati usporedbe rezultata čestice 12 Q-LES-Q zbira, podijeljeni po homogenim skupinama bolesnika prije početka uzimanja terapije, nakon 8 tjedana i nakon 24 tjedna uzimanja terapije, odgovaraju rezultatima ostvarenima za svaku pojedinačnu kroničnu bolest. Na temelju prikazanih rezultata ukupnog zbira Q-LES-Q upitnika pokazali smo u ovom ispitivanju da se liječenjem depresije poboljšava kvaliteta života kroničnih tjelesnih bolesnika, posebice nakon prvih 8 tjedana uzimanja propisane terapije u svim kroničnim tjelesnim bolestima. Treba izdvojiti da se kod većine ispitanika postignuto stanje kvalitete života tijekom liječenja održava, osim blagog pada u skupinama bolesnika oboljelih od KOPB-a i dijabetesa. KOPB je progredirajuća kronična tjelesna bolest u kojoj se napadaji gušenja i nemogućnost kretanja postupno pojačavaju, a u dijabetesu komplikacije primarne bolesti postupno postaju sve češće i s težim posljedicama. Navedeno negativno i frustrirajuće djeluje na raspoloženje bolesnika,

izaziva pesimistično razmišljanje te smanjuje suradljivost i sposobnost ispitanika da se nose sa svojom primarnom bolešću. Ispitani su i rezultati ukupnog zadovoljstva ispitanika, na temelju usporedbe rezultata čestice 16 Q-LES-Q skale, prije uzimanja terapije, nakon 8 tjedana i nakon 24 tjedna uzimanja terapije po skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika. Utvrđena je statistički visoko značajna razlika među fazama ispitivanja, unutar svake skupine kroničnih tjelesnih bolesnika i to Friedmanovom analizom varijance. Post hoc analizom utvrdili smo, kao i u dosadašnjim usporednim mjerenjima, da je razlika zbrova između stanja prije uzimanja terapije i stanja nakon 8 tjedana liječenja u skupinama ispitanika oboljelih od epilepsije, astme i dijabetesa na jednopromilnoj razini značajnosti ($p < 0,001$). Razlika zbrova u skupini bolesnika oboljelih od hipotireoze i KOPB-a utvrđena je na jednopostotnoj razini značajnosti ($p < 0,01$). Rezultati potvrđuju da se liječenjem depresije kroz dva mjeseca uz poboljšanje kvalitete života poboljšava i ukupno zadovoljstvo ispitanika. Spomenuta razlika održava se do kraja ispitivanja. Razlike u rezultatima liječenja između 8 i 24 tjedna uzimanja terapije, na jednopostotnoj razini, nisu statistički značajne. Navedeni rezultati prikazani su u tablicama 17. i 18. te na slici 12. Rezultati usporedbe rezultata za česticu 16 Q-LES-Q skupnog zbira prije uzimanja terapije, nakon 8 i 24 tjedna uzimanja terapije po homogenim skupinama kroničnih tjelesnih bolesnika odgovaraju rezultatima dobivenima za svaku pojedinačnu kroničnu tjelesnu bolest. Friedmanovom analizom varijance utvrđena je statistički visoko značajna razlika među fazama istraživanja unutar sve tri homogene skupine kroničnih tjelesnih bolesnika. Post hoc analizom utvrđeno je da je razlika između stanja prije početka uzimanja terapije i stanja pri prvoj kontroli, nakon 8 tjedana, u sve tri skupine na jednopromilnoj razini značajnosti ($p < 0,001$). Razlika rezultata kojim opisujemo stanje nakon 8 tjedana uzimanja terapije u odnosu na

24 tjedna ne pokazuje statističke značajnosti. Jedan od značajnih problema s kojima se susreću psihijatri u liječenju depresije je nesuradljivost bolesnika. Bolesnici su skloni neuzimanju propisane terapije, uzimanju neadekvatnih doza te svojevremeno prekidu uzimanja propisane terapije, čime smanjuju učinkovitost i ugrožavaju proces liječenja.^{4,6,18} Bolesnici koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti skloni su nesuradljivom ponašanju kako u liječenju primarne bolesti, tako i u liječenju depresije.⁵⁵ Posljedice spomenutog ponašanja su pogoršanje depresivnih simptoma, pogoršanje općeg stanja bolesnika i smanjenje kvalitete života. U tablici 27. prikazani su ispitanici koji nisu završili ispitivanje, a boluju od kroničnih tjelesnih bolesti i depresije, koju smo liječili sertralinom u vremenu od 24 tjedna. Ispitivanje nije završilo 62, odnosno 30% ispitanika: 22 ispitanika ili 11% tijekom prvih 8 tjedana, a 40 ili 19% u vremenu od druge do treće posjete. Dva ispitanika umrla su tijekom ispitivanja, jedan ispitanik bolovao je od KOPB-a, a drugi od dijabetesa. Razlog odustajanja kod ostalih ispitanika bila je nesuradljivost. Kod oboljelih od KOPB-a broj ispitanika koji nije završio ispitivanje iznosi 40%, u oboljelih od astme 27%, hipotireoze 24%, epilepsije 34%, a dijabetesa 25% ispitanika. Oboljeli od KOPB-a uz pesimistično raspoloženje kao razlog odustajanja najčešće navode velik broj tableta koje moraju uzimati. Značajan broj ispitanika ne prihvaća da boluje od depresije. Oboljeli od epilepsije uz depresivne simptome u velikom broju slučajeva iznose simptome iz kruga poremećaja osobnosti, te nisu skloni uzimanju terapije i dolaženju na dogovorene kontrolne preglede. Navedeni rezultati o nesuradljivosti usporedivi su s rezultatima dosad objavljenih studija. Značajan broj bolesnika ima loš stav prema uzimanju lijekova, odbija potrebu za liječenjem i tuži se na slabu toleranciju antidepresiva.^{55,211}

Liječenjem depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika sertralinom, tijekom redovitih kontrolnih pregleda, nije postignut utjecaj na promjenu vrijednosti kontrolnih parametara: FEV1, EEG, T4, TSH, HbA1c. Navedenim parametrima praćeno je stanje primarne bolesti u kroničnih tjelesnih bolesnika. Uspoređeni su rezultati navedenih parametara prije liječenja, odnosno na dan prve posjete, s rezultatima nakon 24 tjedna liječenja. Spirometrijom su praćene vrijednosti FEV1 u oboljelih od astme i KOPB-a. Dobiveni rezultati ovog ispitivanja ne ukazuju na statistički značajne promjene u vrijednostima navedenih parametara, što odgovara i rezultatima objavljenih istraživanja u svijetu. *Ritz i sur.* navode da ispitanici koji su dobro raspoloženi imaju više vrijednosti FEV1 od onih sniženog raspoloženja, te da liječenjem depresije dolazi do promjene u vrijednostima, ali bez statističke značajnosti.²³⁷ Praćenjem oboljelih od epilepsije u ispitivanju nije utvrđena promjena broja epileptičkih napadaja, niti su zabilježene promjene u EEG-u. Vrijednosti glikoliziranog hemoglobina HbA1c praćene su u nekoliko ispitivanja u kojima je liječena depresija u bolesnika koji boluju od dijabetesa. Rezultati nisu pokazali statistički značajne promjene u vrijednostima HbA1c, što odgovara i rezultatima našeg ispitivanja.¹⁸⁶ *Ecker i sur.* opisuju promjene u koncentraciji hormona štitne žlijezde T3 i T4 u liječenju depresije selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina.²¹⁰ Rezultati ne ukazuju da se poboljšanjem raspoloženja, smanjenjem simptoma depresije i poboljšanjem kvalitete života reguliraju vrijednosti T3, T4 i TSH hormona.^{215,216}

6. ZAKLJUČCI

U provedenom ispitivanju prevalencije depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika koji boluju od astme, KOPB-a, epilepsije, dijabetesa i hipotireoze dobiveni su ovi rezultati:

- ✧ Prevalencija depresije na uzorku od 2153 kronična tjelesna bolesnika iznosi 28,2%.
 - U uzorku od 542 depresivna kronična tjelesna ispitanika 63,8% je žena.
 - Blaga i umjerena depresivna epizoda utvrđena je u 86,7% ispitanika.
- ✧ Prevalencija depresije u 356 bolesnika koji boluju od astme iznosi 25,6%.
- ✧ Prevalencija depresije u 301 bolesnika koji boluju od KOPB-a iznosi 26,6%.
- ✧ Prevalencija depresije u 510 bolesnika koji boluju od epilepsije iznosi 29,6%.
- ✧ Prevalencija depresije u 446 bolesnika koji boluju od dijabetesa iznosi 32,2%.
- ✧ Prevalencija depresije u 302 bolesnika koji boluju od hipotireoze iznosi 24,2%.

Praćenjem stupnja depresije i kvalitete života na uzorku od 210 kroničnih tjelesnih bolesnika, koje smo liječili sertralinom i pratili u 8 i 24 tjedna ispitivanja, a boluju od astme, KOPB-a, epilepsije, dijabetesa i hipotireoze, dobiveni su ovi rezultati:

- ✧ Razlika rezultata na MADRAS ljestvici kojom mjerimo stupanj depresije ukazuje da je došlo do značajnog poboljšanja stanja tijekom cijelog liječenja. Prvih 8 tjedana liječenja poboljšanje je visoko statistički značajno. Između 8 i 24 tjedna održava se, a daljnje poboljšanje je manje statističke značajnosti za ispitanike u svim skupinama kroničnih tjelesnih bolesti.
 - Razlike rezultata za MADRAS 3 česticu, kojom smo pratili napetost, ukazuju da je napetost statistički značajno smanjena u svim skupinama ispitanika.

- Razlike rezultata za 4 MADRAS česticu kojom smo pratili spavanje ukazuju da nije došlo do statistički značajnih promjena liječenjem.
 - Razlike rezultata za 9 MADRAS česticu kojom smo pratili pesimističko razmišljanje ukazuje da je ono smanjeno u prvih 8 tjedana liječenja u oboljelih od astme, dijabetesa i hipotireoze.
- ✧ Rezultati na Q-LES-Q skali, kojom mjerimo stupanj kvalitete života, ukazuju da je došlo do značajnog poboljšanja kvalitete života tijekom liječenja depresije sertralinom u kroničnih tjelesnih bolesnika. Statistički značajne promjene javljaju se u prvih 8 tjedana liječenja za sve kronične tjelesne bolesti.
- Rezultati za česticu 12 Q-LES-Q, kojom smo pratili kako se kronični bolesnici nose sa svojom bolesti, ukazuju da postignuto poboljšanje s duljinom liječenja nestaje.
 - Rezultati za česticu 16 Q-LES-Q potvrđuju da se liječenjem depresije sertralinom kroz dva mjeseca, uz poboljšanje kvalitete života, poboljšava i ukupno zadovoljstvo ispitanika.

Liječenjem depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika sertralinom nije postignut utjecaj na promjenu u vrijednostima sljedećih kontrolnih parametara: FEV1, EEG, T4, TSH, HbA1c.

UČESTALOST DEPRESIJE I UTJECAJ LIJEČENJA DEPRESIJE NA KVALITETU ŽIVOTA BOLESNIKA KOJI BOLUJU OD KRONIČNIH SOMATSKIH BOLESTI

Igor Filipčić

SAŽETAK

Glavni cilj ispitivanja bio je ispitati prevalenciju depresije u bolesnika koji boluju od kroničnih somatskih bolesti: epilepsije, dijabetesa, astme, KOPB-a i hipotireoze. Neposredni ciljevi ispitivanja bili su, liječenjem depresije sertralinom u vremenu od 24 tjedna, ispitati stupanj depresivnosti, kvalitetu života i utjecaj na kontrolne parametre kojima se prate tjelesne bolesti.

Ispitivanje prevalencije provedeno je BECK samoocjenskom ljestvicom za ocjenu stupnja depresije na uzorku od 2153 kronična tjelesna bolesnika. Na uzorku od 210 kroničnih tjelesnih bolesnika, koji boluju od depresije, ispitana je učinkovitost liječenja depresije sertralinom MADRAS upitnikom, te promjene u kvaliteti života kao posljedice liječenja depresije Q-LES-Q upitnikom za praćenje kvalitete života.

Nađena je prevalencija depresije na uzorku kroničnih tjelesnih bolesnika od 28,2%. U uzorku ima 63,8% žena. Blaga i umjerena depresivna epizoda utvrđena je u 86,7% ispitanika. Prevalencija depresije na uzorku kroničnih tjelesnih bolesnika koji boluju od astme iznosi 25,6%, KOPB-a 26,6%, epilepsije 29,6%, dijabetesa 32,2% i hipotireoze 24,2%. Rezultati na MADRAS skali, kojom je mjerena promjena stupnja depresije, pokazuju značajno poboljšanje stanja tijekom cijelog liječenja. Prvih 8 tjedana liječenja statistički je visoke značajnosti za ispitanike u svim skupinama kroničnih tjelesnih bolesti. Rezultati na Q-LES-Q skali, kojom je mjereno stupanj kvalitete života, ukazuju da je došlo do značajnog poboljšanja kvalitete života. Statistički značajne promjene javljaju se u prvih 8 tjedana liječenja za sve kronične tjelesne bolesti. Liječenjem depresije u kroničnih tjelesnih bolesnika sertralinom nije postignut utjecaj na promjenu u vrijednostima sljedećih kontrolnih parametara: spirometrije, FEV1, EEG, T4, TSH, HbA1c.

Zaključeno je da je prevalencija depresije u bolesnika koji boluju od kroničnih tjelesnih bolesti nekoliko puta veća nego u općoj populaciji. Liječenjem depresije antidepressivima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (sertralin), postiže se poboljšanje simptoma depresije i povećava kvaliteta života u kroničnih tjelesnih bolesnika. Liječenje depresije nema utjecaja na promjenu vrijednosti kontrolnih parametara kojima se prati stanje kronične tjelesne bolesti.

Ključne riječi: kronična tjelesna bolest, depresija, prevalencija, kvaliteta života

THE PREVALENCE OF DEPRESSION AND THE IMPACT OF DEPRESSION TREATMENT UPON THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC SOMATIC ILLNESSES

Igor Filipčić

SUMMARY

The main aim of the investigation was to assess the prevalence of depression in patients with chronic somatic illnesses: epilepsy, diabetes, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypothyrosis. The immediate goals were to establish the degree of depression, quality of life and impact upon control parameters by treating depression with sertraline in a 24-week period.

The assessment of prevalence was performed by the BECK self-rating scale for the estimation of depression in a sample of 2153 chronic somatic patients. In the sample of 210 chronic somatic patients with depression, the efficacy of sertraline treatment was tested by the MADRAS questionnaire. The changes in the quality of life as the consequences of treatment of depression were tested by the QLSQ questionnaire for the quality of life follow-up.

The found prevalence of depression in the sample of chronic somatic patients is 28.2%. There are 63.8% women in the sample, while in the total sample 86.7% had mild and moderate depressive episodes. Among patients with asthma, the prevalence of depression is 25.6%, in those with COLD 26.6%, with epilepsy 29.6%, with diabetes 32.2% and with hypothyrosis 24.2%. The MADRAS scale results, measuring the changes in the degree of depression, showed substantial improvement of condition throughout the whole treatment. The first eight weeks of treatment presented statistically highly significance in examinees in all the groups of chronic somatic diseases. The QLSQ scale results for measuring the quality of life showed marked improvement. Statistically significant changes occurred during the first eight weeks of treatment for all chronic somatic diseases. Treatment of depression with sertraline in chronic somatic patients did not induce changes in the following control parameters: FEV1, EEG, T4, TSH, HbA1c.

It has been concluded that the prevalence of depression in patients with somatic diseases is several times higher than in general population. Treatment of depression with antidepressants from the group of selective serotonin reuptake inhibitors, sertraline causes improvement of depressive symptoms and increases the quality of life in chronic somatic patients. Treatment of depression has no impact upon the values control parameters in these patients.

Key words: chronic somatic illness, depression, prevalence, quality of life

PREGLED LITERATURE

1. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020. Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504.
2. Maj M, Sartorius N. *Depressive Disorders*. Chichester: John Wiley & Sons, 1999.
3. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry*. Virginia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
4. Christodoulou GN, Lecic-Tosevski D, Kontaxakis VP. *Issues in Preventive Psychiatry*. Basel: Karger, 1999.
5. *The World Health Report 2001. Mental Health: New understanding, new hope*. Geneva: WHO, 2001.
6. Hotujac Lj, Filipčić I, Grubištin J, Marčinko D. *Živjeti s depresijom*. PLIVA, 2003.
7. WHO, World Health Organization ICD 10 Chapter V (F) Mental and behavioral disorders, clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO, 1992.
8. Rush AJ. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2007; 68 Suppl 8:4–10.
9. Bos EH, Bouhuys AL, Geerts E, Van Os TW, Van der Spoel ID, Brouwer WH, Ormel J. Cognitive, physiological, and personality correlates of recurrence of depression. *J Affect Disord* 2005; 87(2-3):221-9.
10. Hotujac Lj. Poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji). U: Muičević V. i sur. *Psihijatrija*. Medicinska naklada Zagreb, 1995: 349-370.

11. Ministarstvo zdravstva RH. Prijedlog dijagnostičkih i terapijskih smjernica za liječenje depresije, Zagreb 2001, www.miz.hr.
12. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis* 2004; 25:147-55.
13. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2004; 4:4-37.
14. Somatic symptoms for predicting depression: one-year follow-up study in annual health examinations. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60:219-25.
15. Depression Guideline Panel. Depression in primary care. Vol. 2. Treatment of major depression. Clinical practice guideline. No. 5. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1999.
16. Jakovljević M. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina u suvremenoj psihijatriji imedicini, Zagreb: Pro Mente, 2006.
17. Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, Pilkonis PA, Collins JF, Elkin I, Watkins JT, Imber SD, Leber WR, Moyer J. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 1991; 148(8): 997–1008.
18. Geddes JR, Carney SM, Davies C. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361 (9358): 653–61.
19. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29(2):147-55.

20. Kühn KU, Maier W. Depression in patients with somatic diseases. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1997; 25:167-80.
21. Christodoulou GN. Prevention on depression. *WPA Bulletin of depression*, 2002; 5:24.
22. [Matthew J, Bair R, Robinson M, Katon WJ, Kronke K.](#) Depression and pain comorbidity. *Arch Intern Med* 2003; 163:2433-2445.
23. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29(5):409-16.
24. Benton T, Staab J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19(4):289-303.
25. Peter FM, Monique J, Heijmans W, Rijken M. Chronic disease and mental disorder. [Social Science & Medicine](#) 2005; 60(4):789-797.
26. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3):216-26.
27. Katon WJ, Ciechanowski P. Impact of major depression on chronic medical illness. [Journal of Psychosomatic Research](#) 2002; (4):859-863.
28. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *AJ Psychiatry* 1996; 153: 1009-14.
29. Iosifescu DV. Treating depression in the medically ill. *Psychiatr Clin North Am.* 2007; 30(1):77-90.

30. Trivedi MH, Clayton AH, Frank E. Treating depression complicated by comorbid medical illness or anxiety. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(1):e01.
31. Weinert C. Epidemiology and treatment of psychiatric conditions that develop after critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(4):376-80.
32. Brown C, Battista DR, Bruehlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J. Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care* 2005; 43(12):1203-7.
33. Gregurek R. Suradna (liaison) psihijatrija. *Psihoterapija* 1998; 28:33-63.
34. McFadden ER. Asthma, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed) New York: McGraw-Hill, 2004; 1508–16.
35. Longmore M. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. (7th ed) Oxford University Press, 2007.
36. Maddox L, Schwartz DA. The pathophysiology of asthma. *Annu Rev Med* 2002; 53:477–98.
37. Gold DR, Wright R. Population disparities in asthma. *Annu Rev Public Health* 2005; 26:89–113.
38. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'byrne P, Sheffer A. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 2007; 62(2):102-12.
39. Salpeter S, Buckley N, Ormiston T, Salpeter E. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144 (12):904–12.
40. Beckett PA, Howarth PH. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? *Thorax* 2003; 58(2):163–74.

41. Katon WJ, Lozano P, Russo J, McCauley E, Richardson L, Bush T. The prevalence of DSM-IV anxiety and depressive disorders in youth with asthma compared with controls. *J Adolesc Health* 2007; 41(5):455-63.
42. [Opolski M, Wilson I](#). Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 27:1-18.
43. Ruffin R, Wilson D, Smith B, et al. Prevalence, morbidity and management of adult asthma in South Australia. *Immunol Cell Biol* 2001; 79: 191-194.
44. Adams R, Wakefield M. Quality of life in asthma: a comparison of community and hospital asthma patients. *J Asthma* 2001; 38: 205-214.
45. Mancuso CA, Rincon M, McCulloch CE, Charlson ME. Self-efficacy, depressive symptoms, and patients' expectation predict outcomes in asthma. *Med Care* 2001; 39: 1326-1338.
46. Dunbar F. *Mind and body: psychosomatic medicine*. New York: Random House, 1947.
47. Rubin NJ. Severe asthma and depression. *Arch Fam Med* 1993; 2:433–440.
48. Wright JR, Rodriguez M, Cohen S. Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach. *Thorax* 1998; 53:1066–1074.
49. [Zielinski TA, Brown ES, Nejteck VA, Khan DA, Moore JJ, Rush AJ](#). Depression in Asthma: Prevalence and Clinical Implications. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 5:153-158.
50. Brinke T, Ouwerkerk M, Zwinderman AH, Spinhoven P, Bel EH. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *A J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1093–1096.

51. Zielinski TA, Brown ES. Depression in patients with asthma. *Adv Psychosom Med* 2003; 24:42-50.
52. Goldney RD, Ruffin R, Fisher L, Wilson DH. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *MJA* 2003; 178(9):437-441.
53. Riccioni G, D'Orazio N, Di Ilio C, Menna V, Guagnano MT, Vecchia RD. Quality of life and clinical symptoms in asthmatic subjects. *J Asthma* 2004; 41:85-89.
54. Mrazek DA. Psychiatric complications of pediatric asthma. *Ann Allergy* 1992; 69:285-290.
55. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160:2101-2107.
56. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8:899-904.
57. Patten SB. Exogenous corticosteroids and major depression in the general population. *J Psychosom Res* 2000; 49:447-449.
58. [Krommydas G, Gourgoulianis KI, Karamitsos K, Krapis K, Kotrotsiou E, Molyvdas PA](#). Therapeutic value of antidepressants in asthma. *Med Hypotheses* 2005; 64(5):938-40.
59. Yellowlees P, Kalucy R. Psychobiological aspects of asthma and consequent research implications, *Chest* 1990; 97:628-634.
60. Sugihara H, Ishihara K, Noguchi H. Clinical experience with amitriptyline in the treatment of bronchial asthma. *Ann Allergy* 1965; 23(9):422-9.

61. Neveu PJ, Castanon N. Is there evidence for an effect of antidepressant drugs on immune function? In: Danzer et al., Editors, Cytokines, stress and depression. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 1999.
62. [Brown ES, Vigil L, Khan DA, Liggin JD, Carmody TJ, Rush AJ.](#) A randomized trial of citalopram versus placebo in outpatients with asthma and major depressive disorder: a proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2005; 58(11):865-70.
63. Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Cleare AJ, Checkley SA. Four days of citalopram increase suppression of cortisol secretion by prednisolone in healthy volunteers, *Psychopharmacology* 2004; 177:200–206.
64. [Brown ES, Vornik LA, Khan DA, Rush AJ.](#) Bupropion in the treatment of outpatients with asthma and major depressive disorder. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37(1):23-8.
65. [Lechin F, van der Dijs B, Lechin AE.](#) Tianeptine: a new exploratory therapy for asthma. *Chest* 2004; 125(1):348-9.
66. Ross CJ, Davis TM, MacDonald GF. Cognitive-behavioral treatment combined with asthma education for adults with asthma and coexisting panic disorder. *Clin Nurs Res* 2005; 14(2):131-57.
67. Grover N, Kumaraiah V, Prasadrao PS, D'souza G. Cognitive behavioural intervention in bronchial asthma. *J Assoc Physicians India* 2002; 50:896-900.
68. Brown D. Evidence-based hypnotherapy for asthma: a critical review. *Int J Clin Exp Hypn* 2007; 55(2):220-49.

69. [Kullowatz A, Kannieff F, Dahme B, Magnussen H, Ritz T.](#) Association of depression and anxiety with health care use and quality of life in asthma patients *Respir Med* 2007; 101(3):638-44.
70. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A. Global Strategy for the diagnosis, management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (6): 532–55.
71. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: National clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59:1-232.
72. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1256-76.
73. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality and disease heterogeneity. *Chest* 2002; 121(5):121:126.
74. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364(9434):613-20.
75. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. Interpretation of Pulmonary Function Tests. A Practical Guide. Second Edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2003.
76. Donnelly L, Rogers D. Therapy for chronic obstructive pulmonary disease in the 21st century. *Drugs* 2003; 63:1973.

77. Ries AL, Kaplan RM, Limburg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995; 122:82.
78. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294:1255-1259.
79. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422.
80. [Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P.](#) Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; 167(1):60-7.
81. Felker B, Katon WJ, Hedrick SC, et al. The association between depressive symptoms and health status in patients with chronic pulmonary disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23:56–61.
82. Light RW, Merrill EJ, Despars JA, Gordon GH, Mutalipassi LR. Prevalence of depression and anxiety in patients with COPD. *Chest* 1985; 87:35-38.
83. Gift AG, McCrone SH. Depression in patients with COPD. *Heart Lung* 1993; 22:289–297.
84. Van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999; 54:688–692.
85. [Norwood R.](#) Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(2):113-7.

86. Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, Stage KB. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Nord J Psychiatry* 2004; 58(1):65-70.
87. [Van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, IJzermans CJ, van der Zee JS, Schadé E](#). Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57(5):412-6.
88. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, et al. Depression, anxiety and health status after hospitalisation for COPD. *Respir Med* 2006; 100:87-93.
89. Wagena EJ, Huibers MJ, van Schayck CP. Antidepressants in the treatment of patients with COPD: possible associations between smoking cigarettes, COPD and depression *Thorax*. 2001; 56(8):587-8.
90. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272:1497-1505.
91. Ferguson DM. Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16 year olds. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:1043–1047.
92. Ashmore JA, Emery CF, Hauck ER, MacIntyre NR. Marital adjustment among patients with chronic obstructive pulmonary disease who are participating in pulmonary rehabilitation. *Heart Lung* 2005; 34:270–278.
93. Eaton T, Young P, Fergusson W, et al. The Dartmouth COOP Charts: a simple, reliable, valid and responsive quality of life tool for chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2005; 14:575–585.

94. Cully JA, Graham DP, Stanley MA, Ferguson CJ, Sharafkhaneh A, Soucek J, Kunik ME. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbid anxiety or depression. *Psychosomatics* 2006; 47(4):312-9.
95. [Eiser N](#), [Harte R](#), [Spiros K](#), [Phillips C](#), [Isaac MT](#). Effect of treating depression on quality-of-life and exercise tolerance in severe COPD. *COPD* 2005; 2(2):233-41.
96. [Pirraglia PA](#), [Charbonneau A](#), [Kader B](#), [Berlowitz DR](#). Adequate Initial Antidepressant Treatment Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Cohort of Depressed Veterans. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8(2):71-76.
97. Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics* 1992; 33:190-201.
98. Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, et al. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158:2035-2039.
99. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340:685-691.
100. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006; 35(5):457-9.

101. [Papp LA, Weiss JR, Greenberg HE, Rifkin A, Scharf SM, Gorman JM, Klein DF.](#) Sertraline for chronic obstructive pulmonary disease and comorbid anxiety and mood disorders. *Am J Psychiatry* 1995; 152(10):1531.
102. Lacasse Y, Beaudoin L, Rousseau L, Maltais F. Randomized trial of paroxetine in end-stage COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61(3):140-7.
103. Foy CG, Wickley KL, Adair N, Lang W, Miller ME, Rejeski WJ, Woodard CM, Berry MJ. The Reconditioning Exercise and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Trial II (REACT II): rationale and study design for a clinical trial of physical activity among individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Contemp Clin Trials* 2006; 27(2):135-46.
104. De Godoy DV, De Godoy RF. A randomized controlled trial of the effect of psychotherapy on anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84:1154-1157.
105. Stage KB, Middelboe T, Stage TB, Sørensen CH. Depression in COPD--management and quality of life considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(3):315-20.
106. Engel J, Pedley TA. Introduction: what is epilepsy? U: Engel J, Pedley TA. *Epilepsy – a comprehensive textbook*. New York: Lippincott-Raven, 1997; 1-7.
107. Brodie MJ, Schachter SC, Kwan P. Fast facts: Epilepsy. Oxford: Health Press, 2005; 7-13.
108. Sander JWAS, Shorvon SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *J Neurol, Neurosurg and Psych* 1987; 50:829-839.

109. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43(11):1402-1409.
110. Loscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301(1):7-14.
111. Haures WA. Overview: Epidemiology, Pathology and Genetics. U: Engel J, Pedley TA. *Epilepsy – a comprehensive textbook*. New York: Lippincott-Raven, 1997; 11-15.
112. Dreifuss FE. Classification of Epilptic Seizures. U: Engel J, Pedley TA. *Epilepsy – a comprehensive textbook*. New York: Lippincott-Raven, 1997; 517-525.
113. Wolf P, Blume WT. Introduction to the Epilepsy. U: Engel J, Pedley TA. *Epilepsy – a comprehensive textbook*. New York: Lippincott-Raven, 1997; 765-767.
114. Commission on Classification and terminology of the International League Against Epilpesy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.
115. Porter RJ, Chadwick D, Richens A, Dreifuss FE, Hauser WA, Dam M. General treatment consideration. U: Engel J, Pedley TA. *Epilepsy – a comprehensive textbook*. New York: Lippincott-Raven, 1997; 1101-365.
116. Gilliam F, Kanner AM. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2002; 3(5):2-9.
117. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3):388-98.

118. [Schmitz B](#). Depression and mania in patients with epilepsy. [Epilepsia](#) 2005; 46(4):45-9.
119. Baker GA, Jacoby A, Chadwick DW. The associations of psychopathology in epilepsy: a community study. *Epilepsy Res* 1996; 252:9–39.
120. Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986; 43:66–770.
121. Kanner AM, Balabanov A. Depression in epilepsy: how closely related are these two disorders? *Neurology* 2002; 58:(5)27–39.
122. Carson AJ, Postma K, Stone J, Warlow C, Sharpe M. The outcome of depressive disorders in neurology patients: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:893–896.
123. Kanner AM, Psychopathology and Epilepsy: Is It the Chicken or the Egg? *Epilepsy Curr* 2006; 6:(5)147–149.
124. Forsgren L, Nystrom L. An incident case referent study of epileptic seizures in adults, *Epilepsy Res* 1990; 6:66–81.
125. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav* 2000; 1:00–105.
126. Weil A. Depressive reactions associated with temporal lobe uncinata seizures. *J Nerv Ment Dis* 1955; 121:505–510.
127. Bromfield EB, Altshuler L, Leiderman DB, et al. Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures. *Arch Neurol* 1992; 49:617–623.
128. Kanner AM, Soto A, Kanner-Gross HR. There is more to epilepsy than seizures: a reassessment of the postictal period. *Neurology* 2000; 54:(3)352.

129. Blumer D. Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:3–11.
130. Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174:471–476.
131. Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 2004; 45(2):28-33.
132. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000; 39:121–125.
133. Schmitz J, Moriarty DC, Costa HA, Ring PJ, Trimble MR. Psychiatric profiles and patterns of cerebral blood flow in focal epilepsy: interactions between depression, obsessiveness, and perfusion related to the laterality of the epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 458–463.
134. [Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, Vickrey BG, Cramer JA, Hays RD, Devinsky O.](#) The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch Neurol* 1995; 52: 997–1003.
135. Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, Olbrich A, Pataria E, Aull S, Bacher J, Leutmezer F, Gröppel G, Deecke L, Baumgartner C. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999; 8:88–92.
136. Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R. Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 1997; 38(2):233-6.

137. Robertson MM. Suicide, parasuicide, and epilepsy. In: Engel J, Pedley TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
138. Ketter TA, Malow BA, Flamini R, White SR, Post RM, Theodore WH. Anticonvulsant withdrawal-emergent psychopathology. *Neurology* 1994; 44:55–61.
139. Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav* 2007; 10(3):417-25.
140. Seethalakshmi R, Krishnamoorthy ES. Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management. *Epileptic Disord* 2007; 9(1):1-10.
141. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. Seizures associated with antidepressants: a review. *J Clin Psychiatry* 1993; 54(8):289-99.
142. Blumer D. Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1997; 5:8–11.
143. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999; 40:10:21–47.
144. Curran K, de Pauw K. Selecting an antidepressant for use in a patient with epilepsy. Safety considerations. *Drug Saf* 1998; 18:125–133.
145. Swinkels JA, De Jonghe F. Safety of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 9:(4)19–25.
146. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999; 40:(10)48–56.

147. Griesemer DA, Kellner CH, Beale MD, Smith GM. Electroconvulsive therapy for treatment of intractable seizures. Initial findings in two children. *Neurology* 1997; 49:1389–1392.
148. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17(2):172-9.
149. Gillham RA. Refractory epilepsy: an evaluation of psychological methods in outpatient management. *Epilepsia* 1990; 31:427–432.
150. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein L. Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database; Syst Rev* 2001.
151. Rolka DB, Narayan KM, Thompson TJ. Performance of recommended screening tests for undiagnosed diabetes and dysglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24(11):1899–903.
152. Kuzuya T, Nakagawa S. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55(1):65-85.
153. Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*, 3rd edition Oxford, London: Blackwell Science, 2003.
154. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7):539-53.
155. LeRoith D, Taylor SI, Olevsky JM. *Diabetes Mellitus – A fundamental and Clinical Text*. Second Ed. Philadelphia: Lipincott, Williams and Wilkins, 2004.

156. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. [Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030](#). *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047–53.
157. Anan F, Takahashi N, Shinohara T, Nakagawa M, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yonemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Smoking is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(7):459-65.
158. Bolen S. Systematic Review: [Comparative effectiveness and safety of oral medications for Type 2 diabetes mellitus](#). *Ann Intern Med* 2007; 147:6.
159. Larson PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. St. Louis, MO: WB Saunders, 2003.
160. Pibernik-Okanović M, Szabo, S, Metelko Ž. Quality of Life Following a Change in Therapy for Diabetes Mellitus. *II Pharmacoconomics* 1998; 14(2):201-207.
161. Anderson RJ, Lustman PJ, Clouse RE, de Groot M, Freedland KE. Prevalence of depression in adults with diabetes: a systematic review. *Diabetes* 2000; 49:A64.
162. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24:1069–78.
163. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; 23: 434–42.
164. Katon W, von Korff M, Ciechanowski P, Russo J, Lin E, Simon G, Ludman E, Walker E, Bush T, Young B. Behavioral and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:914–920.

165. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes: results of 5-yr follow-up study. *Diabetes Care* 1988; 11:605–612.
166. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24(6):1069-78.
167. Pouwer F, Skinner TC, Pibernik-Okanovic M, Beekman AT, Cradock S, Szabo S, Metelko Z, Snoek FJ. Serious diabetes-specific emotional problems and depression in a Croatian-Dutch-English Survey from the European Depression in Diabetes [EDID] Research Consortium. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(2):166-73.
168. Pibernik-Okanovic M, Peros K, Szabo S, Begic D, Metelko Z. Depression in Croatian Type 2 diabetic patients: prevalence and risk factors. A Croatian survey from the European depression in diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabet Med* 2005; 22(7):942-5.
169. Egede LE. Diabetes, major depression and functional disability among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27:421–428.
170. Katon W, Rutter C, Simon G, Lin EH, Ludman E, Ciechanowski P, Kinder L, Young B, Von Korff M. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(11):2668-72.
171. Lustman PJ, Penckofer SM, Clouse RE. Recent advances in understanding depression in adults with diabetes. *Curr Diab Rep* 2007; 7(2):114-22.
172. [Li C](#), [Ford ES](#), [Strine TW](#), [Mokdad AH](#). Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. [Diabetes Care](#) 2008; 31(1):105-7.

173. Thomas J, Jones G, Scarinci I, Brantley P. A descriptive and comparative study of the prevalence of depressive and anxiety disorders in low-income adults with type 2 diabetes and other chronic illnesses. *Diabetes Care* 2003; 26(8):2311-7.
174. De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001; 63(4):619-30
175. Egede LE. Effect of Comorbid Chronic Diseases on Prevalence and Odds of Depression in Adults with diabetes. *Psychosomatic Medicine* 2005; 67:46-51.
176. Lin EH, Katon WJ, Von Korff M, Rutter C, Simon GE, Oliver M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Bush T, Young B. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence and preventive care. *Diabetes Care* 2004; 27:2154–2160.
177. Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, Williams MM, Gelenberg AJ, Ciechanowski PS, Hirsch IB. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(5):521-9.
178. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, Carney RM, McGill JB. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997; 59:241–250.
179. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23:618-623.

180. Katon W, Rutter C, Ludman EJ, Von Korff M, Lin E, Simon G, Bush T, Walker E, Unutzer J. A randomized trial of relapse prevention of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:241-247.
181. Williams MM, Clouse RE, Nix BD, Rubin EH, Sayuk GS, McGill JB, Gelenberg AJ, Ciechanowski PS, Hirsch IB, Lustman PJ. Efficacy of sertraline in prevention of depression recurrence in older versus younger adults with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(4):801-6.
182. Anderson RJ, Lustman PJ, Clouse RE, de Groot M, Freedland KE. Prevalence of depression in adults with diabetes: a systematic review. *Diabetes* 2000; 49: A64.
183. Paile-Hyvärinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. Quality of life and metabolic status in mildly depressed patients with type 2 diabetes treated with paroxetine: a double-blind randomised placebo controlled 6-month trial. *BMC Fam Pract* 2007; 15:8-34.
184. Egede LE. Beliefs and attitudes of African Americans with type 2 diabetes toward depression. *Diabetes Educ* 2002; 28:258–268.
185. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 613–21
186. De Groot M, Pinkerman B, Wagner J, Hockman E. Depression treatment and satisfaction in a multicultural sample of type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29(3):549-53
187. Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, Blais MA, Meigs JB, Grant RW. Depression, self-care, and medication

- adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007; 30(9):2222-7.
188. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79(1):61-7.
189. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43(1):55-68.
190. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12(10): 839-847.
191. AACE Thyroid Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8:457-469.
192. Mazokopakis EE, Chatzipavlidou V. Hashimoto's thyroiditis and the role of selenium. Current concepts. *Hell J Nucl Med* 2007; 10(1):6-8.
193. Vanderpump MPJ and Tunbridge WMG. *Thyroid Disease: The Facts* 4th edition. Oxford University Press, 2008.
194. Saravanan P, Siddique H, Simmons DJ, Greenwood R, Dayan CM. Twenty-four hour hormone profiles of TSH, Free T3 and free T4 in hypothyroid patients on combined T3/T4 therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115(4):261-7.
195. Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. *Psychosomatics* 2007; 48 (5): 379-84.

196. Whybrow PC, Bauer M. Behavioral and psychiatric aspects of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger D, eds. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 837–842.
197. [Fountoulakis KN, Iacovides A, Grammaticos P, St Kaprinis G, Bech P.](#) Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. *BMC Psychiatry* 2004; 15:4-6.
198. Geist C, Bauer M, Miller K, Whybrow P, Silvermann DH. Depression and physical symptoms in primary hypothyroidism: Medial frontal cortical activity predicts individual therapeutic responses to thyroxine. *J Nucl Med* 2007; 48(2):170.
199. Hickie I, Bennett B, Mitchell P, Wilhelm K, Orlay W. Clinical and subclinical hypothyroidism inpatients with chronic and treatment-resistant depression. [Aust N Z J Psychiatry](#) 1996; 30(2):246-52.
200. [Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoeer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A.](#) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8):1-47.
201. Rao ML, Ruhrmann S, Retey B, Liappis N, Fuger J, Kraemer M, Kasper S, Möller HJ. Low plasma thyroid indices of depressed patients are attenuated by antidepressant drugs and influence treatment outcome. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:180–186.
202. [Almeida C, Brasil MA, Costa AJ, Reis FA, Reuters V, Teixeira P, Ferreira M, Marques AM, Melo BA, Teixeira LB, Buescu A, Vaisman M.](#) Subclinical

- hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; 29(2):157-9.
203. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998; 8:951– 956.
204. [Demet MM, Ozmen B, Deveci A, Boyvada S, Adiguzel H, Aydemir O.](#) Depression and anxiety in hypothyroidism. *West Indian Med J* 2003; 52(3):223-7.
205. [Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA.](#) An association between depression, anxiety and thyroid function--a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand.* 2002; 106(1): 27-34.
206. Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM, Metcalfe R, Weetman AP. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9):194-7.
207. König F, von Hippel C, Petersdorff T, Kaschka W. Thyroid autoantibodies in depressive disorders. *Acta Med Austriaca* 1999; 26(4):126-98.
208. Marangell B, Callahan AM. Mood disorders and the thyroid axis. *Current Opinion Psychiatry* 1998; 11: 67– 70.
209. Cleare AJ, McGregor A, O'keane V. Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 713– 719.
210. [Eker SS, Akkaya C, Sarandol A, Cangur S, Sarandol E, Kirli S.](#) Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(4):955-61.

211. Filaković P. Terapija depresija kod bolesnika s komorbiditetom. Depresivni poremećaji. *Medicus* 2004; 13:59-67.
212. [Gendall KA, Joyce PR, Mulder RT, Luty SE](#). Thyroid indices and response to fluoxetine and nortriptyline in major depression. *J Psychopharmacol* 2003; 17(4):431-7.
213. [Nordgren L, van Scheele C](#). Nortriptyline and pituitary–thyroid function in affective disorder. *Pharmacopsychiatria* 1981; 14:61–65.
214. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Dore CJ, Finer N, Naoumova P. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002; 112:348–354.
215. Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E, Vescini F, Cerutti R, Zoli M, Marchesini G. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders, *Qual Life Res* 2004; 13:45–54.
216. [Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C, Tokatlioglu B](#). Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. *Arch Med Res* 2006; 37(1):133-9.
217. Furlanetto LM, Mendlowicz MV, Romildo Bueno J. The validity of the Beck Depression Inventory-Short Form as a screening and diagnostic instrument for moderate and severe depression in medical inpatients. *J Affect Disord* 2005; 86(1):87-91.

218. Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland KE. Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosom Med* 1997; 59(1):24-31.
219. Beck AT, Ward C, Mendelson M. Beck Depression Inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-571.
220. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in Psychiatric Outpatients. *Journal of Personality Assessment* 1996; 67(3):588-597.
221. Beck AT, Guth D, Steer RA, Ball R. Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behav Res Ther* 1997; 35(8):785-91.
222. Steer RA, Cavalieri TA, Leonard DM, Beck AT. Use of the Beck Depression Inventory for Primary Care to screen for major depression disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21(2):106-11.
223. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382–389.
224. Svanborg P, Asberg M. A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *J Affect Disord* 2001; 64(2-3):203-16.
225. [Amsterdam JD, Shults J, Rutherford N, Schwartz S](#). Safety and efficacy of s-citalopram in patients with co-morbid major depression and diabetes mellitus. *Neuropsychobiology*. 2006; 54(4):208-14.

226. Pivac N, Mück-Seler D, Sagud M, Jakovljević M. Platelet serotonergic markers in posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(6):1193-8.
227. Burckhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, validity, and utilization. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 23(1):60.
228. Wahl A, Burckhardt CS, Wiklund I, Hanestad BR. The Norwegian version of the Quality of Life Scale (QOLS-N). A validity and reliability study in patients suffering from psoriasis. *Scand J Caring Sci* 1998; 12:215–222.
229. Anderson KL, Burckhardt CS. Conceptualization and measurement of quality of life as an outcome variable for health care intervention and research. *J Adv Nurs*. 1999; 29:298–306.
230. Jeffrey A. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbid anxiety or depression. *Psychosomatics* 2006; 47:312-319.
231. [Pibernik-Okanović M, Szabo S, Metelko Z](#). Quality of life following a change in therapy for diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 1998 Aug; 14(2):201-7.
232. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6):932-46.
233. Pinnock H, Shah R. Asthma. *BMJ* 2007; 334(7598): 847–50.
234. Aurlien HI, Gjerde O, Aarseth JH, Karlsen BH, Skeidsvoll N, Gilhus E. EEG background activity described by a large computerized database. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115(3):665–673.
235. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007; 30(1):4–41.

236. Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(1):1–9.
237. Ritz T, Steptoe A. Emotion and pulmonary function in asthma: reactivity in the field and relationship with laboratory induction of emotion. *Psychosom Med* 2000; 62:808–815.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 24. studenog 1969. godine u Zagrebu, gdje sam završio osnovnu i srednju školu. Otac sam jednog djeteta. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam u akademskoj god. 1989./1990. Diplomirao sam 1995. godine. Državni ispit položio sam 1997. god. Specijalizaciju iz psihijatrije započeo sam 1998. god., a specijalistički ispit položio 2002. god. na Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu gdje i danas radim kao psihijatar. Poslijediplomski studij iz psihoterapije završio sam 2000. god. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a 2002. god. Znanstveni poslijediplomski studij u području biomedicine i zdravstva. Doktorski studij završio sam 2004. god., također na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Autor sam većeg broja znanstvenih i stručnih radova objavljenih u časopisima koji se referiraju u CC-u, kao i u drugim bazama podataka. Aktivno sam sudjelovao kao predavač i organizator na više međunarodnih i domaćih znanstvenih skupova. Predajem na velikom broju poslijediplomskih studija i aktivni sam član domaćih i međunarodnih stručnih organizacija. Predstavnik sam mladih psihijatara u WPA. Pohađao sam veći broj tečajeva vezanih uz svoju svakodnevnu kliničku praksu, kao i iz područja svoga znanstvenoistraživačkog rada. Vodim ambulantu za liječenje psihijatrijskih poremećaja u neuroloških bolesnika te ambulantu za liječenje psihičkih poremećaja u bolesnika koji boluju od dijabetesa na Sveučilišnoj klinici “Vuk Vrhovac”.

Publikacije objavljene u C.C.-u:

- ✧ Filipčić I, Popović-Grle S, Marcinko D, Basić S, Hotujac L, Pavčić F, Hajnaek S, Aganović I. Screening for depression disorders in patients with chronic somatic illness. Coll Antropol 2007; 31(1):139-43.
- ✧ Basic S, Hajnsek S, Bozina N, Filipcic I, Sporis D, Mislov D, Posavec A. The influence of C3435T polymorphism of ABCB1 gene on penetration of phenobarbital across the blood-brain barrier in patients with generalized epilepsy. Seizure. 2008 Mar 6.
- ✧ Marcinko D, Martinac M, Karlović D, Filipčić I, Loncar C, Pivac N, Jakovljević M. Are there differences in serum cholesterol and cortisol concentrations between violent and non-violent schizophrenic male suicide attempters? Coll Antropol 2005; 29(1):153-7.
- ✧ Filipčić I, Pavičić D, Filipčić A, Hotujac L, Begić D, Grubisin J, Dordević V. Attitudes of medical staff towards the psychiatric label "schizophrenic patient" tested by an anti-stigma questionnaire. Coll Antropol 2003; 27(1):301-7.

Igor Filipčić, dr.med.