

DEPRESIJE

Prim dr Snežana Janković

Dom zdravlja Obrenovac





21/04/2015

UVOD

- Najčešći poremećaji zdravlja sa kojima se sreće lekar opšte medicine/porodične medicine, se odnose na depresije. Na drugom mestu se nalazi hipertenzija. (1)
- Depresija je najčešći razlog za posetu lekaru opšte medicine (2). Lekar, profesionalac na prvoj liniji zdravstvene zaštite, u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je prvi koji može i treba da prepozna simptome depresije. Ipak, smatra se da se oko 70% slučajeva depresije u populaciji ne prepozna i ne leči. (1) Prema drugim autorima se iznosi podatak da se 50% aktuelno depresivnih osoba ne prepozna, ne dijagnostikuje, dakle i ne leči. Kod 6%-35% pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti se javljaju depresivni poremećaji. (3)

Veličina problema depresije

- Procenjuje se da u svetu 121 milion ljudi pati od depresije (32). Prevalencija depresije u opštoj populaciji se procenjuje na 2% do 4%, dok je godišnja prevalencija 6,6% (4). Prema aktuelnim podacima SZO predpostavlja se da će 5,8% muškaraca i 9,5% žena u svetu imati depresivnu epizodu u nekoj godini života (32). Smatra se da je godišnja prevalencija ove bolesti u Americi 9,5%, ili da 20,9 miliona odraslih Amerikanaca boluje od depresije. (4) Životna prevalencija depresija se procenjuje na 16,2% (7-12% za muškarce i 20-25% za žene) (5,6). Depresije se javljaju u vrlo različitim populacionim grupama.
- Depresivni poremećaji, sem što su najučestaliji poremećaji zdravlje, su i najučestaliji od svih mentalnih poremećaja. Komorbidni potencijal ove najčešće bolesti savremenog čoveka je jako veliki. Mnoge studije pokazuju povezanost depresije sa pogoršanjem toka telesnih bolesti, povećavajući morbiditet i mortalitet tih bolesti (7, 8,9,10,11).

Uzroci depresivnog stanja/oboljenja mogu biti različiti:

- Psihosocijalni faktori, uslovi života, kao i genetski i biološki faktori, mogu uticati na pojavljivanje i prizastiranje depresivne epizode (32).
- Poznato je da siromaštvo, sukobi i ratovi, katastrofe i sve što pojačava socijalni stres može uticati na ispoljavanje ove bolesti.

Jedno istraživanje je pokazalo da je životna prevalencija za depresiju vrlo niska (1,5 slučajeva depresije na 100 odraslih osoba) na Tajvanu, dok je vrlo visoka (19 depresivnih na 100 odraslih osoba) u Bejrutu (14).

- Takođe, određeni kulturološki činioci, pravila ponašanja u nekim religijama, teške bolesti i telesni nedostaci, kao i neki porodični i ostali faktori.

Depresija kao mentalno oboljenje

- Depresija je hronični povratni poremećaj, kod koga svaka nova epizoda povećava rizik za ispoljavanje sledeće. Smatra se da više od 60% osoba koje su imale prvu epizodu depresije ima i ponovne atake depresije. Osobe sa jednom depresivnom epizodom, verovatno će imati najmanje još jednu depresivnu epizodu u daljem životu. Posle druge depresivne epizode rizik ponavljanja se penje do 70%, a posle treće depresivne epizode na 90%. (17) Prognoza bolesti je lošija sa porastom broja depresivnih epizoda (2).

Karl Leonhard je sredinom prošlog veka dao podelu depresija na unipolarne i bipolarne. Unipolarni depresivni poremećaji se odnose samo na depresivne epizode, dok se bipolarni odnose na manične, hipomanične ili mešovite epizode. Unipolarni poremećaj može predhoditi bipolarnom. (27, 28)

Karakteristika		Bipolarne depresije	Unipolarne deprsije
Uzrast u vreme javljanja poremećaja		Mlađi	Stariji
Hereditarno opterećenje:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bipolarni poremećaji ▪ unipolarni poremećaji ▪ afektivni poremećaji u više generacija 	BP > UP > opšta populacija	
		opšta populacija < BP < UP	
		Da	
Odnos polova		M = Ž	Ž > M
Premorbidna ličnost		Ekstrovertni	Introvertni/Typus melancholicus
Početak epizode		Obično nagao	Češće postepen
Tok		Više epizoda	Manje epizoda
Trajanje epizoda		Kraće	Duže
Broj epizoda		Veći	Manji
Postpartalne epizode		Češće	Rede
Klinička slika		<ul style="list-style-type: none"> • Psihomotorna retardacija • Hipersomnija • Kolebljivost afekta • Variranja kliničke slike tokom i između epizoda 	<ul style="list-style-type: none"> • Anksioznost • Somatske tegobe • Hostilnost • Agitacija
Biohemijske abnormalnosti		Češće	Rede
Reagovanje na terapiju:	• Triciklici	Preokret u maniju	Efikasni
	• Antidepresivni efekat litijuma	Efikasan	Neefikasan
	• Profilaksa recidiva	Litijum	Antidepresivi

U većini zemalja, kao i kod nas, dijagnoza depresivnih poremećaja se postavlja prema dijagnostičkim kriterijumima 10.-e revizije Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10, 1992.god)-kategorija F 3, koja obuhvata poremećaje raspoloženja. Prema težini depresivne epizode, koju određuje broj i vrsta simptoma, delimo ih na:

- Blagu depresivnu epizodu (F32.0)
- Umereno tešku depresivnu epizodu (F32.1)
- Tešku depresivnu epizodu bez psihotičnih simptoma (F32.2)
- Tešku depresivnu epizodu sa psihotičnim simptomima (F32.3)

Dijagnostički kriterijumi za depresivnu epizodu (prema MKB–10)

Obeležja	Kriterijumi za određivanje intenziteta	
A. Traje najmanje dve nedelje	Epizoda	Kriterijum
B. Tipični simptomi: <ul style="list-style-type: none"> • Depresivno raspoloženje • Gubitak interesa i zadovoljstva • Doživljaj smanjene energije 	Blaga:	Prisustvo najmanje 2 simptoma pod B i najmanje 2 simptoma pod C
C. Drugi simptomi: <ul style="list-style-type: none"> • Oštećena koncentracija i pažnja • Smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje • Osećanje krivice i bezvrednosti • Sumoran i pesimističan pogled u budućnost • Ideje o samopovređivanju ili suicidu • Poremećaj ciklusa spavanje/budnost • Snižen apetit 	Srednje težine:	Prisustvo najmanje 2 simptoma pod B i najmanje 3 simptoma pod C
	Teška:	Prisustvo sva 3 simptoma pod B i najmanje 4 simptoma pod C

Somatski simptomi depresije (pojednostavljeno prema MKB–10)

- Anhedonija
- Nedostatak reakcije na događaje/aktivnosti koje normalno izazivaju emocionalni odgovor
- Rano jutarnje buđenje
- Jutarnje pogoršanje depresije
- Psihomotorna retardacija/agitacija
- Značajan gubitak apetita
- Gubitak težine
- Gubitak libida

Za postavljanje dijagnoze depresije sa somatskim simptomima potrebno je prisustvo blage ili umereno teške depresivne epizode i 4 od 8 navedenih obeležja



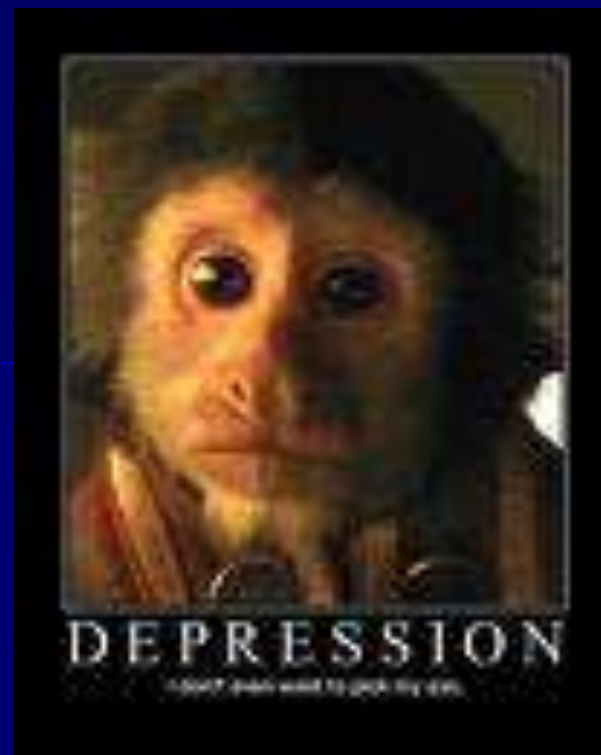
Kada su prisutni sumanute misli, halucinacije ili stupor, postavlja se dijagnoza psihotične depresije, pri čemu psihotični simptomi mogu, ali ne moraju biti u skladu sa raspoloženjem.

Distimija, čije su bitne odlike subsindromalni nivo simptomatike (kriterijumi za postavljanje dijagnoze depresivne epizode nisu ispunjeni) i trajanje od najmanje dve godine, je svrstana u kategoriju perzistentnih poremećaja raspoloženja. Dijagnostički kriterijumi za distimiju prikazani su u Tabeli 4.

. Dijagnostički kriterijumi za distimiju (prema MKB–10)

- | | |
|----|---|
| A. | Depresivno raspoloženje tokom perioda od 2 godine, sa periodima normalnog raspoloženja koji ne traju duže od nekoliko nedelja, bez hipomaničnih epizoda |
| B. | Ni jedna, ili veoma mali broj, pojedinih epizoda depresije tokom ove dve godine nisu dovoljno teške ili ne traju dovoljno dugo, da bi zadovoljile kriterijume za rekurentni depresivni poremećaj blagog intenziteta |
| C. | Tokom pojedinih perioda uz depresivno raspoloženje je prisutno najmanje tri od navedenih simptoma: <ol style="list-style-type: none">1. gubitak energije, smanjena aktivnost2. insomnija3. gubitak samopouzdanja ili osećanje neadekvatnosti4. teškoće s koncentracijom5. plačljivost6. gubitak interesa ili zadovoljstva u prijatnim aktivnostima, uključujući seks7. doživljaj nesposobnosti da odgovori zahtevima svakodnevnog života8. pesimizam ili ruminacije o prošlosti9. socijalno povlačenje10. ćutljivost |

Napomena: ako je potrebno, može se specificovati vreme javljanja kao rano (adolescencija, dvadesete godine) ili kasno (obično između 30–te i 50–te godine, nakon afektivne epizode)



Za atipične depresije sistem MKB-10 ne predviđa posebnu kategoriju, te se ovi oblici depresivnih poremećaja svrstavaju u "druge depresivne epizode".

Davidson i sar. (1982) predložili su, na osnovu podataka u literaturi, podelu atipičnih depresija u dve grupe, označene kao *tip A* i *tip V*. Osnovna obeležja tipa A bila bi: blagi intenzitet depresije, anksioznost, fobije, napetost, somatske tegobe, bolovi. Bitna odlika tipa V je "obrnuta vegetativna simptomatika": porast apetita i telesne težine, libida, hipersomnija, inicijalna insomnija, večernja pogoršanja simptoma.

Najzad, da bi se postavila dijagnoza depresivnog poremećaja neophodno je isključiti postojanje drugih psihijatrijskih poremećaja (na primer iz kruga psihotičnih poremećaja F2), kao i mentalnih poremećaja izazvanih oštećenjem ili disfunkcijom mozga, ili telesnim bolestima. Zbog toga dijagnostički postupak obuhvata ne samo uzimanje detaljne psihijatrijske anamneze i evaluaciju psihičkog statusa, nego i somatski i neurološki pregled, laboratorijska ispitivanja (KKS, biohemijske analize krvi i urina), endokrinološke analize (posebno funkciju štitne žlezde), utvrđivanje prisustva/odsustva psihoaktivnih supstanci. Dodatna ispitivanja, usmerena na isključivanje organskih lezija centralnog nervnog sistema obuhvataju metode vizualizacije mozga (CT ili MR pregled), neurofiziološka ispitivanja (EEG, evocirani potencijali), te psihološko i neuropsihološko ispitivanje.

- Depresiju karakteriše «bolesno tugovanje», «bolesna žalost», koje se umnogome razlikuju od «normalne tuge» i «normalne žalosti». Normalna tuga je prisutna u svesti osobe koja žali za nekim gubitkom i u srazmeri je sa značajem tog gubitka, kako po intenzitetu, tako i po dužini trajanja. Kod depresije obično nema vidljivog razloga za tugu, žalost, odnosno dužina i intenzitet trajanja neraspoljoženja nisu u skladu sa tim razlogom, već su predimenzionirani. Bolesnik koji pati od depresije je usporen, smanjene/oskudne pokretljivosti, često pogurene posture, obično zabrinutog, tužnog izraza lica. Sve psihičke funkcije su usporene. Bolesnik govori usporeno i malo, ili uopšte ne govori. Obično su prisutne polimorfne, neodređene tegobe, osećaj umora, bezvoljnost, nezainteresovanost za bilo šta, slaba koncentracija, nesanica, gubitak smisla života. «Depresija biji prošlost, sadašnjost i budućnost.» (1, 31, 32)

Prisutna je razlika u obolevanju polova, sa dvostruko, do trostruko većim oboljevanjem ženskog pola svih dobnih grupa u odnosu na muški pol (25). Ranije se depresija javljala uglavnom kod sredovečnih i starih ljudi. Danas je slika malo drugačija, jer se pojavljivanje ove bolesti pomera ka kasnim dvadesetim godinama, pretežno muškog pola (1).

- Oko 15%-20% depresivnih osoba izvrši suicid, a deset puta više depresivnih osoba pokuša suicid (2). «Samoubistvo je najveći rizik koji ide uz depresiju, a depresija je najvažniji faktor rizika za samoubistvo» (1) Jedan od 8 pokušaja suicida je sa smtnim ishodom, dok oko 3% populacije koja je pokušala suicid na kraju ga i izvrše (15). Od svih izvršenih suicida, oko 60% je zbog depresije i šizofrenije zajedno (16,32). Bitan faktor rizika za suicid je komorbidna bolest, tako da 70% suicida izvrše pacijenti sa istorijom neke hronične bolesti (17). Pacijenti sa AIDS-om imaju stopu suicida 21-36 puta veću nego u opštoj populaciji (18). Rizik od suicida sa pojavom depresije kod starih ljudi podkrepljuje činjenica da 25% svih suicida izvrše starije osobe (17).
- Preko dve trećine osoba koje su izvršile suicid predhodno su bile u kontaktu sa službom primarne zdravstvene zaštite, a jedna trećina je imala kontakt sa psihijatrijskom službom tokom godine pre suicida (19).



■ Depresija dovodi i do velikih poremećaja u psihosocijalnom funkcionisanju obolelih, kao i njihovih porodica. Pate svi: oboleo od depresije, porodica, društvena zajednica. Ističe se socio-ekonomski aspekt ovog oboljenja: radna sposobnost obolelih od depresije je umanjena, depresija povećava morbiditet, mortalitet, kao i korišćenje zdravstvenih usluga. Prema listi SZO, depresije su na četvrtom mestu po onsposobljenosti koju izazivaju, a smatra se da će 2020. godine biti na drugom mestu, odmah iza ishemijske bolesti srca. (2). Oboleli od depresije više koriste usluge zdravstvene službe od ostalih u sistemu za 50%-100% (20). Istraživanja u SAD su pokazala da se za depresije godišnje potroši isto koliko i za koronarne bolesti (6, 21). Od tih 44 milijarde dolara, koliko se potroši, 54% su troškovi bolovanja, 19% su troškovi bolničkog lečenja, 7% su troškovi vanbolničkog lečenja, 3% se daje za farmakoterapiju, a 17% se potroši zbog suicida. Radna sposobnost depresivnih osoba je bitno umanjena, tako da oni imaju 1,5 do 3,2 puta više kratkotrajnih perioda nesposobnosti u toku meseca nego zdravi ljudi (6). Iznosi se podatak da simptomi depresije mogu mnogo više onesposobljavati nego što to čine organske hronične bolesti, kao što su: hipertenzija, dijabetes, artritis, itd (22, 23, 24)

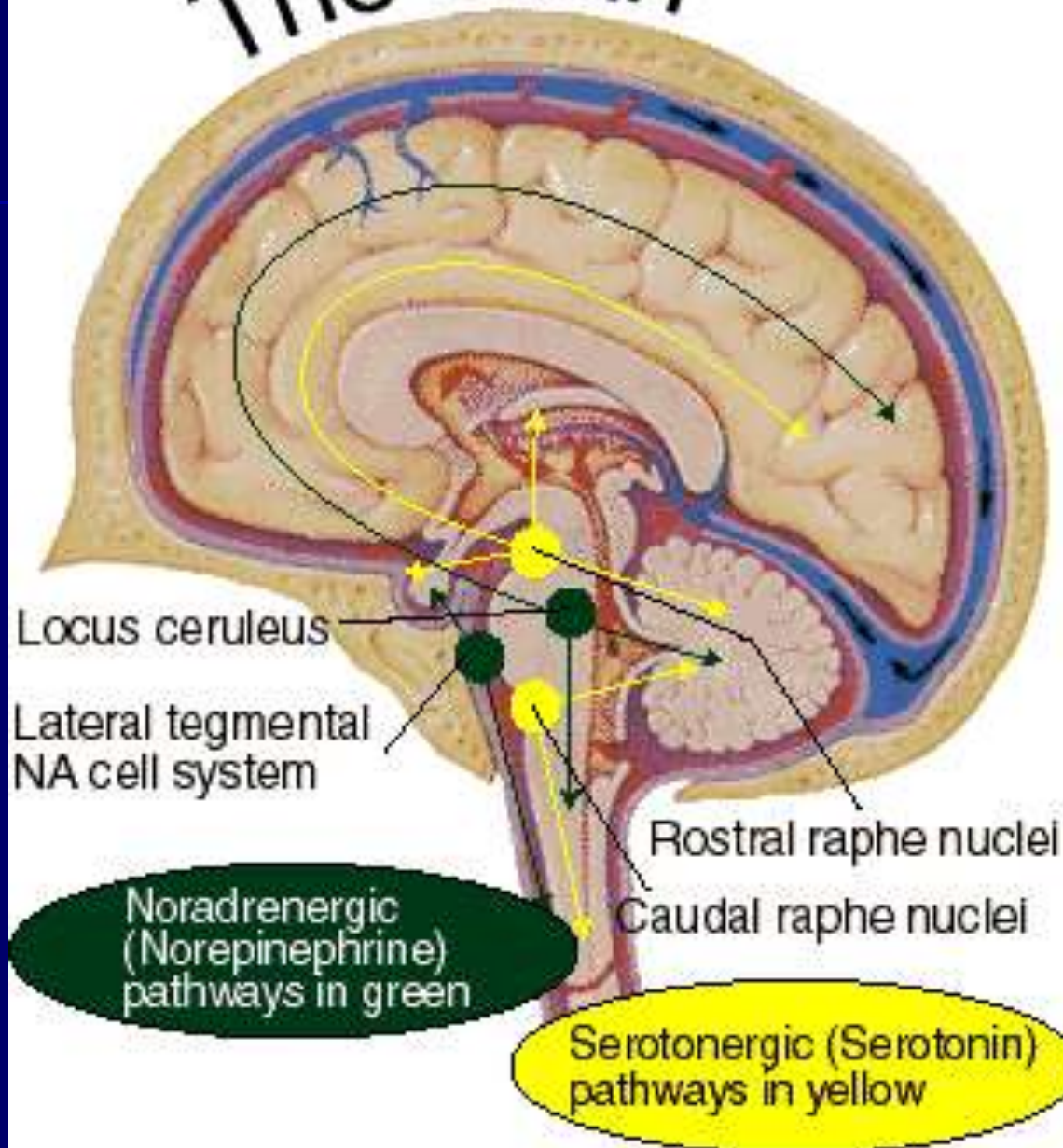




21/04/2015

- Kao što depresivna stanja mogu biti uvod u neku organsku bolest, tako i organske bolesti mogu usloviti depresivne simptome. Kod više od 20% osoba sa infarktom miokarda zapaženo je prisustvo depresije. Depresija predstavlja faktor rizika za nastanak ponovnog infarkta koji je nezavisan od težine osnovnog oboljenja. Nekoliko velikih prospektivnih studija pokazalo je da depresija može biti faktor rizika za nastanak KVB i kod sasvim zdravih osoba. Dok terapija depresije poboljšava kvalitet života pacijenata, nije poznato da li ima uticaja i na ishod KVB. (29)
- Kod manje od 40% bolesnika depresivni poremećaj spontano prolazi za oko 6 do 12 meseci. Kod 20% nelečenih od depresivnog poremećaja povlačenje simptoma nije potpuno i može se godinama održavati kao subklinički oblik depresije. Ostalih 40% obolelih imaju simptome depresivnog poremećaja duže od godinu dana. (15)
- Prva linija terapije obolelih od depresije su antidepresivni lekovi, zatim psihoterapija, ili kombinacija ove dve metode. Drugi oblici intervencija podrazumevaju sistem organizovane mreže raznih vidova podrške za vulnerabilne pojedince, porodice i populacione grupe. Samo nekoliko usamljenih studija je pokazalo da intervencije u smislu prevencije depresije daju pozitivne rezultate. (32)

The Brain



Depresivni poremećaji u Srbiji

- U Srbiji, po učestalosti pojavljivanja u populaciji, depresije se nalaze na četvrtom mestu. «Redosled opterećenja bolestima i povredama zasnovan na pokazatelju DALY značajno se razlikuje od redosleda zasnovanog na umiranju—što se pojedinačnih stanja tiče na prvom mestu je ishemijska bolest srca, zatim slede cerebrovaskularne bolesti, rak pluća i depresije; Diabetes mellitus je na petom mestu u Srbiji, a rak dojke u Beogradu», a prema podacima Projekta Vlade Republike Srbije i Evropske Agencije za rekonstrukciju (EAR) iz «Studija opterećenošću društva bolešću u Srbiji». (30)
- Incidenca na za ovu bolest (na 1000) u Srbiji: za muškarce je 5,19, za žene 8,72, a ukupno iznosi 7,0, dok je za Beograd: za muškarce 5,24, za žene 9,0, a ukupno 7,24 (33).

Prava veličina problema depresija i drugih mentalnih poremećaja sagledana je tek uvođenjem zbirnih pokazatelja koji uzimaju u obzir i uticaj bolesti na kvalitet života. Najčešće korišćen od svih zbirnih pokazatelja je DALI – godine života korigovane u odnosu na nesposobnost (engl. DALY=*Disability Adjusted Life Years*) koji predstavlja zbir izgubljenih godina života zbog pre-vremene smrti (engl. YLL=*Years of Life Lost*) i izgubljenih godina "zdravog" života zbog nesposobnosti (engl. YLD = *Years Lost due to Disability*) (Murray i sar., 2001). Unipolarna depresija je, prema rezultatima studije globalnog opterećenja bolešću u 2000. godini sa 11,9% bila vodeći uzrok izgubljenih godina života zbog nesposobnosti u svetu, kako kod muškaraca (9,7%), tako i kod žena (14,5%) i četvrti uzrok ukupnog opterećenja bolestima i povredama u svetu sa 4,5% svih DALI-ja. Prema procenama za 2002. godinu unipolarna depresija je sa preko 67 miliona DALI-ja (4,5% svih DALI-ja) i dalje četvrti uzrok ukupnog opterećenja bolestima i povredama u svetu (Murray i sar., 2001; WHR 2003). U Srbiji bez Kosova i Metohije, prema podacima studije opterećenja bolestima i povredama u Srbiji u 2000. godini unipolarna depresija je bila odgovorna za 52.900 DALI-ja, i sa stopom od 7 DALI-ja na 1000 našla se na četvrtom mestu od ukupno 18 odabranih poremećaja zdravlja za koje je opterećenje računato (Janković, 2003).

Sekularne promene i budući trend

Za depresiju je karakterističan porast obolevanja tokom vremena u svim uzrasnim grupama i procenjuje se da bi se, ukoliko bi se sadašnji trend nastavio, 2020. godine, sa 5,7% svih DALI-ja, depresija našla na drugom mestu u svetu (Murray i Lopez, 1996; WHR 2001). Takođe se procenjuje da će ova bolest postati vodeći uzrok opterećenja bolešću žena u svetu, kao i stanovnika zemalja u razvoju (Murray i Lopez, 2002). Za razliku od prošlosti, kada je depresija smatrana bolešću sredovečnih i starijih ljudi, uzrast u kome ova bolest započinje pomera se ulevo (Horvath i sar., 2002), ka kasnim dvadesetim godinama života (L'Opine, 2001). Mada je i dalje perzistentna razlika u obolevanju polova sa dvostruko do trostruko češćim obolevanjem žena u svim uzrastima, razlika se smanjuje, zahvaljujući većem porastu rizika obolevanja među mlađim muškarcima u odnosu na mlađe žene.

FAKTORI RIZIKA

1.3.1.1. Pol

Rizik obolevanja od depresije veći je kod žena (odnos stopa za žene i muškarce kreće se od 1,4:1 do 2,7:1) u svim zemljama i perzistentan je tokom vremena. Rezultati studije opterećenja bolešću u Srbiji, takođe, ukazuju na češće obolevanje žena od ove bolesti u odnosu na muškarce. Odnos standardizovanih stopa DALI-ja kod žena (9,2 na 1000) i muškaraca (5,3 na 1000) u Srbiji za 2000. godinu iznosio je 1,7: 1 (Janković, 2003). Da razlika u obolevanju polova nije rezultat veće spremnosti žena da prijave poremećaj ili da zatraže medicinsku pomoć, ukazuju više stope depresije, kako u grupi lečenih, tako i u grupi nelečenih žena. Pravi uzrok razlika u obolevanju polova još uvek nije poznat.

1.3.1.2. Uzrast

Najviša prevalencija unipolarne depresije zapažena je u ranom odraslom dobu. U studiji globalnog opterećenja bolešću, depresija se našla na prvom mestu u uzrasnoj grupi od 15 do 44 god. (WHR 2001). I u studiji opterećenja bolešću u Srbiji, najviše opterećenje depresijom uočeno je u uzrastu 15–44 god., najverovatnije kao posledica većeg opterećenja ovom bolešću u ranom odraslom dobu, u odnosu na sve ostale uzraste (Janković 2003). U populaciji starijih, prevalencija unipolarne depresije opada sa uzrastom i iznosi manje od 5%, dok se kod adolescenata beleže vrednosti prevalencije ove bolesti od 4% do 17% (Horwath i sar., 2002).

1.3.1.3. Rasa i etnička pripadnost

Studije su pokazale (ECA studija) da su rasne razlike, kada je u pitanju prevalencija unipolarne depresije, neznatne (Horwath i sar., 2002).

FAKTORI RIZIKA

1.3.1.4. Socioekonomski status

Niži nivo obrazovanja i nezaposlenost predstavljaju faktore rizika za nastanak depresije. Gubitak posla i nemogućnost zaposlenja doprinose psihološkom, socijalnom i ekonomskom stresu koji mogu da budu predisponirajući faktori za depresiju. S druge strane depresija može onemogućiti obolele da nađu ili zadrže posao (Horwath i sar., 2002).

1.3.1.5. Urbano – ruralne razlike

Nekoliko studija je ukazalo na nižu prevalenciju depresije i depresivnih simptoma u ruralnim, u odnosu na urbana područja (Ayuso–Mateos i Vazquez–Barquero 2001).

1.3.1.6. Bračni status

Jaka korelacija između bračnog stanja i depresije uočena je u nekoliko studija sprovedenih u svetu (ECA, NCS i Edmonston studija). Osobe koje žive u braku imaju najnižu, a osobe koje žive same, kao i razvedene osobe, najvišu prevalenciju unipolarne depresije (Horwath i sar., 2002).

Korektno postavljena dijagnoza neophodna je za koncipiranje plana lečenja. Pored poznavanja psihopatologije i dijagnostičkih kriterijuma kliničar treba da sagleda javljanje simptoma u kontekstu bioloških, psiholoških i socijalnih faktora, odnosno činilaca koji predisponiraju ili precipitiraju javljanje poremećaja, ili održavaju njegovo prisustvo.

Dijagnoza se postavlja na osnovu podataka dobijenih od pacijenta, kliničke slike, kao i informacija dobijenih od bliskih osoba. Tokom postavljanja dijagnoze posebno treba voditi računa o prisustvu drugih psihijatrijskih ili telesnih poremećaja. Ovi poremećaji mogu sa jedne strane uticati na ispoljavanja i tok depresivnog poremećaja, a sa druge, biti veoma značajni u koncipiranju plana lečenja.

Tokom lečenja depresije dijagnoza i plan lečenja podložni su revizijama, u skladu sa naknadno dobijenim informacijama (na primer: novo dijagnostikovana telesna bolest, javljanje hipomanije).

Osnovni klinički principi lečenja depresije

- ◆ Detaljna evaluacija pacijenta
- ◆ Evaluacija suicidalnog rizika pri svakoj kontroli
- ◆ Cilj lečenja je remisija: potpuno povlačenje simptoma i povratak na premorbidni nivo funkcionisanja
- ◆ Glavne etape lečenja:
 - Akutna faza
 - Produžna terapija
 - Profilaktička terapija
- ◆ Praćenje odgovora na terapiju
- ◆ Revizija dijagnoze i dosadašnjeg lečenja svake 4 nedelje ukoliko valjan odgovor na terapiju izostane

ISHODI ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

Precizno definisanje ishoda antidepresivne terapije i evaluacija njenih efekata, značajni su, ne samo za istraživanja, nego i za svakodnevnu kliničku praksu. Step en oporavka koji je postignut ima prognostički značaj, i zato bi trebalo da bitno utiče na strategiju lečenja. U okviru razmatranja ishoda antidepresivne terapije koriste se termini: remisija, terapijski odgovor (*response*), parcijalni terapijski odgovor (*partial response*), izostanak odgovora na terapiju (*nonresponse*), rezidualni simptomi, oporavak (*recovery*), relaps, recidiv i depresivni proboj (*depressive breakthrough*) (Nierenberg i DeCecco, 2001).

Remisija – podrazumeva stanje bez depresivnih simptoma – "normalnost". U istraživanjima se remisija najčešće definiše skorom manjim od 8 na Hamiltonovoj skali za procenjivanje depresija (HDRS), mada je jasno da i kod ovih pacijenata mogu da postoje rezidualni simptomi. U kliničkoj praksi remisija bi podrazumevala ne samo odsustvo depresivnih simptoma, nego i oporavak u kontekstu svakodnevnog funkcionisanja.

Terapijski odgovor – se najčešće definiše kao redukcija od najmanje 50% skora na HDRS, ili kao "mnogo bolje i značajno bolje" (na skali globalnog kliničkog utiska, CGI ocena 1 i 2. Iako se radi o klinički značajnom poboljšanju, kod ovih pacijenata rezidualni simptomi mogu biti veoma izraženi, i bitno uticati na socijalno i profesionalno funkcionisanje.

Parcijalni terapijski odgovor – podrazumevao bi redukciju između 25 i 50% na HDRS, ili "minimalno poboljšanje" na CGI skali. Kod ovih pacijenata često se savetuje pojačavanje (augmentacija) započetog tretmana, jer kod njih zamena antidepresiva nosi rizik od gubitka (minimalnih) efekata primenjene terapije.

Izostanak odgovora na primenjenu antidepresivnu terapiju definiše se kao redukcija skora na HDRS za manje od 25%, ili ocena 4 ili više na CGI skali. Kod ovih pacijenata preporučuje se zamenjena antidepresivne terapije.

Rezidualnim simptomima u novije vreme poklanja se sve više pažnje. Mogu obuhvatiti: insomniju, umor, psihičku i somatsku anksioznost, izraženu reaktivnost na psihosocijalne stresove, pesimizam, disforiju, i bitno uticati na socijalno i profesionalno funkcionisanje. Ipak, najveći značaj rezidualnih simptoma ogleda se u tome da njihovo prisustvo upućuje na visok rizik od relapsa ili pojave nove epizode poremećaja (Judd i sar., 1998).

Oporavak – od depresivne epizode. Definicije ovakvog ishoda terapije su nejasne, nekonzistentne, kako u odnosu na kriterijume koji se tiču simptomatologije (skor manji od graničnog na nekoj od skala, neispunjavanje dijagnostičkih kriterijuma operacionalizovanih sistema, ili odsustvo depresivnih simptoma), tako i u odnosu na trajanje (nakon kog vremenskog perioda se može reći da se pacijent "oporavio" od depresije).

ISHODI ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

Relaps – podrazumeva ponovno javljanje depresivnih simptoma u periodu kraćem od 6 meseci nakon akutnog odgovora na terapiju i smatra se delom prethodne epizode poremećaja.

Recidiv – predstavlja javljanje depresivnih simptoma nakon više od 6 meseci od oporavka od prethodne epizode, i odgovarao bi javljanju nove epizode poremećaja.

Depresivni proboj – podrazumeva pojavu relapsa ili recidiva tokom dugotrajne (produžne ili profilaktičke) antidepresivne terapije.

Na depresiju se u novije vreme sve češće gleda kao na rekurentni ili hronični, nego kao na akutni poremećaj – kod najvećeg broja pacijenata viđaju se recidivi i/ili hronični–rezidualni simptomi (Angst, 1999).

Ova shvatanja u novije vreme bitno utiču na koncipiranje lečenja, kako u smislu postavljanja terapijskih ciljeva, tako i kada se radi o formiranju algoritma terapije.

Imajući u vidu moguće ishode antidepresivne terapije, kao i savremena shvatanja o toku depresivnih poremećaja, pri koncipiranju algoritma za lečenje depresija razmatraju se sledeće etape:

- ◆ akutna faza – čiji je cilj postizanje remisije. Ova faza najčešće traje 8 do 12 nedelja.
- ◆ produžno lečenje – čiji je cilj prevencija relapsa. Trajanje ove faze iznosi bar 6 meseci od postizanja remisije.
- ◆ profilaktična terapija – koja ima za cilj da prevenira recidive. Ova etapa lečenja, indikovana kod pojedinih populacija depresivnih pacijenata (o čemu će više reči biti kasnije) može trajati dve godine, ali i duže od toga.




IZBOR ANTIDEPRESIVA

Efikasne doze antidepresiva	Grupa	Lek	Dnevna doza (u mg)
	SSRI (selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina)	fluoksetin* fluvoksamin paroksetin sertralin citalopram escitalopram	20–60 50–300 20–50 50–200 20–60 10–20
	TCA (triciklični antidepresivi)	amitriptilin klomipramin* imipramin	75–200 (300) 75–150 (225) 75–150 (300)
	Heterociklični antidepresivi	maprotilin* trazodon mianserin*	75–150 200–400 90–120
	RIMA (reverzibilni inhibitori monoaminooksidaze)	moklobemid *	300–600
	SNRI (inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina)	venlafaksin	75–225 (375)
	NaSSA (noradrenalin–serotonin selektivni agonisti)	mirtazapin	15–45
	SARI (serotoninski antagonisti i inhibitori ponovnog preuzimanja)	nefazodon	100–500 (600)
	NDRI (inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i dopamina)	bupropion	75–300 (450)
	NARI (inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina)	reboksetin	4–6
	Povećano preuzimanje serotonina (korteks), indirektni porast noadrenalina i dopamina	tianeptin	25–37.5

21/04/2015

27

Smernice za lečenje depresivne epizode

Nivo dokaza	Depresivna epizoda		Stepen preporuke
	Lek prvog izbora	SSRI AD dvostrukog mehanizma delovanja (venlafaksin)	
	Lek drugog izbora	amitriptilin i klomipramin (efikasniji u lečenju hospitalizovanih pacijenata)	(oprez: neželjeni efekti, bezdednost)
	Lek trećeg izbora	Ostali TCA, MAOI	







SSRI kao lekovi prvog izbora

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) se danas smatraju lekovima prvog reda u lečenju nehospitalizovanih pacijenata sa epizodama depresije blagog/umerenog intenziteta i distimija. Na pozitivnoj je listi fluoksetin, a registrovani su fluvoksamin, sertralin, paroksetin i escitalopram. Terapija je adekvatna ukoliko traje 6 do 8 nedelja i uključuje period primene maksimalnih preporučenih doza.









Veći broj ispitivanja ukazuje da su u lečenju distimija i depresivnih epizoda umerenog intenziteta SSRI jednako efikasni kao triciklični antidepresivi (TCA), pri čemu se u toku primene SSRI neželjeni efekti javljaju ređe, benignijeg su karaktera i ređe dovode do prekida terapije (Kocsis, 1997, Hirschfeld, 1999, Nelson i sar. 1999, Potter i Schmidt, 1997). Osim toga, u svakodnevnoj praksi pacijenti kod kojih se lečenje započne SSRI češće dobijaju adekvatne doze leka, tokom dužeg vremenskog perioda (Donoghue i Hylan, 2001).

SSRI se preporučuju i kao lekovi prvog izbora u terapiji depresivnih epizoda umerenog intenziteta sa melanhelijom (somatskim simptomima), pogotovo u populaciji pacijenata kod kojih se mogu očekivati neželjeni efekti triciklika. Pri ovom izboru treba imati u vidu da veći broj ispitivanja ukazuje da su triciklici efikasniji od SSRI u lečenju teških (Anderson i Tomeson 1994) i melanholičnih (Nobler i Roose, 1998) oblika depresija. Ipak, deo studija u kojima su primenjivane maksimalne preporučene doze SSRI ukazao je da su, u pogledu stopa povoljnog odgovora na anti-depresivnu terapiju (*response*) ove dve grupe antidepresiva podjednako efikasne (Hirschfeld, 1999).





Smernice za lečenje depresivne epizode sa melanholijom

Nivo dokaza	Depresivna epizoda sa melanholijom		Stepen preporuke
	Lek prvog izbora	SSRI, venlafaksin	
	Lek drugog izbora	TCA, moklobemid	
	Lek trećeg izbora	fluoksetin*	






Smernice za lečenje psihotičnih depresija

Nivo dokaza	Psihotična depresija		Stepen preporuke
	Lek prvog izbora	<ul style="list-style-type: none"> ▪ antipsihotik + antidepresiv ▪ elektrokonvulzivna terapija 	
	Lek drugog izbora	olanzapin + antidepresiv	
 (i case report)	Lek trećeg izbora	klozapin	
	Ne preporučuje se	monoterapija SSRI	

Smernice za lečenje atipičnih depresija

Nivo dokaza	Atipična depresija		Stepen preporuke
	Lek prvog izbora	fluoksetin, moklobemid	
	Lek drugog izbora	imipramin	

Smernice za lečenje distimija i hroničnih depresija

Nivo dokaza	Atipična depresija		Stepen preporuke
	Lek prvog izbora	fluoksetin, fluvoksamin, moklobemid, paroksetin, sertralin	
	Lek drugog izbora	TCA (imipramin)	
	Lek trećeg izbora	mirtazapin, venlafaksin	

Neželjena dejstva terapije antidepresivima

REAKCIJA	TCA			SSRI				RIMA	Ostali			
	Amiripatin	Klonipramin	Maprotilin	Fluoksetin	Fluvoxamin	Paroksetin	Sertalin	Moklobemid	Truzodon	Venlafaksin	Mirtazapin	Tianeptin
<i>CNS</i>												
Sedacija	+++	+	++	++	++	++	++	+	+++	++	+++	-
Insomnija	+	++	-	++	++	++	++	++	+	++	+	-
Uzbuđenje, hipomanija	-	-	+	+	++	+	++	++	-	++	+	-
Dezorijentacija/konfuzija	++	+	+	++	+	-	-	+	-	+	+	-
Glavobolja	+	+	-	++	++	++	++	++	+	++	+	++
Astenija, umor	++	+	+	++	++	++	+	-	++	++	++	-
<i>Antiholinergički efekti</i>												
Suvoća usta	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+ / ++
Zamagljen vid	++	++	++	+	+	+	+	++	+	+	++	-
Opstipacija	++	++	++	+	++	++	+	+	+	++	++	++
Preznojavanje	++	++	+	+	++	++	+	+	-	++	+	-
Smetnje mokrenja	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
<i>Ekstrapiramidni efekti</i>												
Nespecifikovani	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
Tremor	++	+	++	++	++	++	++	+	+	+	+	-
<i>Kardiovaskularni efekti</i>												
Ortostatske hipotenzije	++	++	+	++	+	++	++	++	++	++	+	-
Tahikardija, palpitacije	++	++	+	-	-	+	+	+	+	+	+	- / +
Promene EKG-a	++	++	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Aritmije	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
<i>Gastrointestinalni simptomi</i>												
	+	++	+	++	+++	++	+++	++	++	+++	+	+ / ++
<i>Dermatitis, rai</i>												
	+	+	++	+	+	-	+	+	-	+	-	-
<i>Porast TT</i>												
	+++	++	++	-	-	+	-	-	+	-	+++	-
<i>Seksualni neželjeni efekti</i>												
	+	+++	-	+++	+++	+++	+++	-	-	+++	-	-
<i>Konvulzije</i>												
	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Legenda: - nije zabeleženo ++ 10% – 30%
 ~ < 2% +++ > 30%
 + 2%–10%

Stadijumi teraporezistencije

Stadijum I	Izostanak odgovora na jednu adekvatno primenjenu terapiju
Stadijum II	Stadijum I + izostanak odgovora na primenu još jednog antidepresiva, iz različite klase
Stadijum III	Stadijum II + izostanak odgovora na primenu TCA
Stadijum IV	Stadijum III + izostanak odgovora na primenu IMAO
Stadijum V	Stadijum IV + izostanak odgovora na primenu ECT

Postupak kod izostanka povoljnog odgovora na antidepresive

Nakon početka antidepresivne terapije poboljšanje (redukcija bar 20% simptoma) trebalo bi da se registruje tokom prve 3–4 nedelje lečenja, u suprotnom, indikovane su sledeće intervencije:

Izbor prvog reda	<ul style="list-style-type: none">▪ Korekcija doza do maksimalnih koje pacijent toleriše
Izbor drugog reda	<ul style="list-style-type: none">▪ Zamena antidepresiva sa lekom drugačijeg biohemijskog mehanizma dejstva▪ Pojačavanje dejstva antidepresiva litijumom ili T3
Izbor trećeg reda	<ul style="list-style-type: none">▪ Zamena antidepresiva lekom sličnih neurohemijskih osobina▪ Pojačavanje efekata buspironom ili olanzapinom▪ Kombinacija antidepresiva▪ EKT

Preporuke kod zamene antidepresiva

Uvodi se / Isključuje se	SSRI	Novi AD dvostrukog delovanja	TCA ili maprotilini	RIMA
	<ul style="list-style-type: none"> fluoksetin fluvoxamin paroksetin sertralin 	<ul style="list-style-type: none"> venlafaksin mirtazapin bupropion nefazodon trazodon 		
SSRI	<p>Nije potreban wash-out</p> <p>U prvoj nedelji lečenja može doći do adiranja serotonergičkih efekata (5 nedelja za fluoksetin)</p>	<p>Nije potreban wash-out, ali u prvoj nedelji lečenja može doći do adiranja serotonergičkih efekata (5 nedelja za fluoksetin)</p>	<p>Nije potreban wash-out, ali u prvoj nedelji lečenja (5 nedelja ako se radi o fluoksetinu) može doći do porasta koncentracija TCA u plazmi</p>	<p>Potreban wash-out od nedelju dana (5 nedelja ako se radi o fluoksetinu)</p>
Novi AD dvostrukog delovanja	<p>Nije potreban wash-out</p>	<p>Nije potreban wash-out</p> <p>venlafaksin treba dati u manjim dozama, da bi se izbegla preterana nor-adrenergička stimulacija, kao i bupropion</p>	<p>Nije potreban wash-out, ali TCA u početku treba niže dozirati da bi se izbegla preterana noradrenergička stimulacija</p>	<p>Wash-out od 3-5 dana</p>
TCA ili maprotilini	<p>Nije potreban wash-out</p> <p>SSRI mogu povećati koncentracije TCA u plazmi u prvih nedelju dana.</p> <p>Kod uvođenja klomipramina može doći do adiranja serotonergičkih efekata</p>	<p>Nije potreban wash-out</p> <p>venlafaksin treba dati u manjim dozama, da bi se izbegla preterana noradrenergička stimulacija, kao i bupropion</p>	<p>Nije potreban wash-out</p>	<p>Nije potreban wash-out</p>
RIMA	<p>Wash-out od 3 dana</p>	<p>Wash-out od 3 dana</p>	<p>Wash-out od 3 dana</p>	

Lekovi i psihoaktivne supstance i indukcija simptoma depresije

Antihipertenzivi	<ul style="list-style-type: none">• rezerpin• propranolol• metil-dopa• guanetidin• klonidin
H2 blokatori	<ul style="list-style-type: none">• cimetidin
Citostatici	
Kortikosteroidi	
Oralni kontraceptivi	
Zloupotreba:	<ul style="list-style-type: none">• PCP• marihuana• amfetamini• kokain• opijati• sedativi-hipnotici• alkohol







Telesne bolesi povezane sa javljanjem depresivnih simptoma

KARDIOVASKULARNE	Miokardiopatija Kongestivna srčana insuficijencija Infarkt miokarda Cerebralna ishemija
NEUROLOŠKI POREMEĆAJI	Alchajmerova boleat Parkinsonova boleat Multipla skleroza Povrede Tumori Wilsonova boleat Narkolepsija
MALIGNE BOLESTI (NAJČEŠĆE)	Karcinom bronha Karcinom pankreasa
ENDOKRINI POREMEĆAJI	Hipotireoidizam Hipertireoidizam Kušingova boleat Adisonova boleat Hiperparatireoidizam Hipoparatireoidizam Dijabetes mellitus Feohromocitom Karcinoid Poremećaj funkcije gonada
INFEKTIVNE BOLESTI	Hepatitis Tuberkuloza Lues Mononukleoza Encefalitis Lajmska boleat HIV
AUTOIMUNE BOLESTI	SLE Skleroderma Dermatomiozitis
DEFICIT	Folati B12 B6 B2 B1 Gvožđe

Izbor antidepresiva kod pacijenata sa telesnim oboljenjima

KOMORBIDNA TELESNA BOLEST	MOGUĆI ANTIDEPRESIVI	OPREZ IZBEGAVATI
<i>Kardiovaskularne bolesti</i>		
Kongestivna srčana insuficijencija Ishemična bolest Poremećaji sprovođenja Tahikardija	SSRI, trazodon, mianserin, RIMA, a od antidepresiva nove generacije bupropion i mirtazapin, tjanepin	TCA
Ortostatska hipotenzija		Savetuje se postepeno uvođenje lekova kao što su mianserin, trazodon, mirtazapin, uz normalan unos soli i kontrolu TA
Hipertenzija		Venlafaksin u većim dozama može dovesti do skoka TA. Oprez: RIMA
<i>Neurološke bolesti</i>		
Epilepsija	SSRI, RIMA, mirtazapin	Mianserin, maprotilin, klomipramin, bupropion
Organski psihosindrom	SSRI, trazodon, mianserin, RIMA, bupropion	Lekovi sa antiholinergičkim efektima mogu pogoršati kognitivno funkcionisanje (TCA)
Migrene	trazodon, amitriptilin	
Parkinsonova bolest	RIMA, mianserin	
Insult	SSRI, RIMA, mianserin, trazodon	TCA
Hronični bol	SSRI, venlafaksin, amitriptilin	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		
Peptički ulkus	SSRI, venlafaksin	
Hronična opstipacija	SSRI	Izbegavati lekove sa antiholinergičkim efektima TCA
<i>Oftalmološki poremećaji</i>		
Angularni glaukom		Izbegavati lekove sa antiholinergičkim efektima TCA, ukoliko su neophodni obezbediti kontrole intraokularnog pritiska
<i>Ataligne bolesti</i>		
	Izbor u skladu sa osnovnom bolešću	
<i>Smetnje mokrenja (hiperplazija prostate)</i>		
		Izbegavati lekove sa antiholinergičkim efektima TCA

Preporuke za lečenje depresije kod starih osoba

Nivo dokaza	Depresije u starih osoba		Stepen preporuke
	Lek prvog izbora	<ul style="list-style-type: none"> ◆ moklobemid ◆ citalopram, bupropion, fluvoksamin, mirtazapin, nefazodon, paroksetin, sertralin, venlafaksin, tianeptin 	
	Lek drugog izbora	<ul style="list-style-type: none"> ◆ fluoksetin ◆ trazodon 	
	Lek trećeg izbora	<ul style="list-style-type: none"> ◆ triciklici, maprotilin 	

Neželjeni efekti antidepresiva u produžnoj i profilaktičkoj terapiji

Neželjeni efekti	Najčešće izazivaju	Diferencijalna dijagnoza	Intervencija
Nesanica	SSRI, moklobemid	Rezidualni simptomi Ponovno javljanje depresije Preokret u maniju/hipomaniju	Uskladiti ritam spavanja Antidepresiv uzimati što ranije u toku dana Smanjenje doza Trazodon ili mianserin u večernjoj dozi Uvođenje hipnotika
Somnolencija	Triciklici, trazodon, mianserin	Rezidualni simptomi Komorbidna telesna bolest Efekti konkomitantne terapije Štetna upotreba psihoaktivnih supstanci	Korigovanje doza (najčešće redukcija, sem kod mirtazapina koji sedaciju izaziva u manjim dozama)
Porast telesne težine	SSRI, mirtazapin, triciklici	Rezidualni simptomi (povećana potreba za ugljenim hidratima) Telesna bolest	Savet: o fizičkoj aktivnosti i izboru vrste namirnica (izbegavanje zašćerenih napitaka) Ispituje se primena H2 blokatora
Astenija (apatija, umor emocionalna tupost)	SSRI	Rezidualni simptomi, telesna bolest, efekti konkomitantne terapije	Oprezno smanjenje doza ili zamena antidepresiva (serotonergičkih onima koji deluju na dopaminergičku i noradrenergičku transmisiju)
Seksualni neželjeni efekti (smetnje libida, erektilna disfunkcija, anorgazmija, poremećaji ejakulacije)	SSRI	Rezidualni simptomi, telesna bolest, efekti konkomitantne terapije	Uvođenje buspirona Zamena antidepresiva mirtazapinom ili bupropionom

Najčešće zablude:

“Depresija je prirodna reakcija“

“Depresivan sam zato što sam slab i/ili loš“

“Depresivan sam jer se ne trudim dovoljno“

“Nikada neću biti sposoban za normalan život“

“Lekovi mi ne mogu pomoći“

“Antidepresivi izazivaju zavisnost“

“Antidepresivi utiču na um“

“Antidepresivi podižu“

“Kada se oporavim lekovi mi više nisu potrebni“

Umesto zaključka:

- Depresija je bolest, a ne slabost.
- Oporavak je pravilo, pre nego izuzetak.
- Terapija je efikasna i postoji mnogo mogućnosti u lečenju.
- Cilj lečenja je postizanje remisije i njeno održavanje, a ne samo prigušivanje simptoma.
- Rizik od ponovne pojave simptoma nakon prekida lečenja je visok:
 - oko 50% nakon prve epizode,
 - oko 70% nakon druge epizode,
 - oko 90% nakon treće epizode.

Pacijent i porodica treba da budu upoznati sa ranim znacima eventualnog pogoršanja.

Umesto zaključka:

- Lekove treba uzimati svakodnevno.
- Antidepresive treba uzimati najmanje 2 do 4 nedelje da bi se videli prvi značajni efekti.
- Treba nastaviti sa lečenjem i kada se pacijent oseća bolje.
- Ne treba prekinuti sa lečenjem pre nego što se konsultuje lekar.
- Važno je da pacijent ima mogućnosti da porazgovara o svemu što mu je nejasno oko lečenja.
- Lekove treba uzimati svakodnevno.

UPITNIK SAMOPROCENE ZA DEPRESIJU (PHQ-9)

IME I PREZIME _____

DATUM _____

Koliko često ste u poslednje dve nedelje imali neku od sledećih tegoba?

(zaokružite adekvatan odgovor)

	Bez tegoba	nekoliko dana/ ponekad	više od 7dana *	Skoro Svaki dan
1. Smanjeno interesovanje ili zadovoljstvo (za obavljanje poslova ili za događaje oko Vas)	0	1	2	3
2. Osećanje praznine, neraspoloženja ili beznadežnosti	0	1	2	3
3. Probleme sa spavanjem-teškoće usnivanja ili buđenje tokom noći; ili prekomerno spavanje	0	1	2	3
4. Umor/brzo zamaranje ili osećaj da nemate dovoljno energije	0	1	2	3
5. Smanjen ili pojačan apetit	0	1	2	3
6. Negativno razmišljanje o sebi-ili doživljaj da ste neuspešni, ili da ste u nečemu izneverili sebe ili svoju porodicu	0	1	2	3
7. Teškoće u koncentrisanju, na primer, nemogućnost da koncentrisano čitate novine ili gledate TV	0	1	2	3
8. Usporenost u kretanju (pokreti) i govoru, tako da to mogu da primete i drugi ljudi, ili obrnuto, vrpoljenje ili uznemirenost, tako da ste se kretali više nego što je za Vas uobičajeno	0	1	2	3
9. Razmišljanje da bi bilo bolje da Vas «nema» (da ste mrtvi), ili da sebi, na neki način, prekratite život	0	1	2	3

*tokom poslednje 2 nedelje više od 7 dana, ali nije neophodno 7 dana uzasto

21/04/2015

Zbir kolona

UKUPNO

LITERATURA

- 1. Žigić D., Ivanković D., Popović J., Lapčević M. i sar. Opšta medicina-Porodična medicina. Sekcija opšte medicine Srpskog lekarskog društva. Beograd, 2006. 1538-1553.
- 2. Lisulov R., Nedić A., Problemi dijagnostike I lečenja depresivnih poremećaja u ustanovama primarne zdravstvene zaštite u AP Vojvodini. Projekat Pokrajinskog sekretarijata za zdravstvo i socijalnu politiku AP Vojvodine. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2006.
- 3. Sartorius, N., Ustun, T.B., Costa e Silva, J.A., Goldberg, D., Lecrubier, Z., Ormel, J., i sar., An international study of psychological problems in primary care. Preliminary report from the World Health Organisation Collaborative Project on "Psychological Problems in General Health Care". Arch. Gen. Psychiatry 50, 819-824. 1993.
- 4. Robins LN, Regier DA (Eds). *Psychiatric Disorders in America, The Epidemiologic Catchment Area Study*, 1990; New York: The Free Press.
- 5. Kessler RC, McGonagle KA, Zahao S, et al. Lifetime and 12 month prevalence of DSM III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 51: 8-19. 1994.
- 6. Kessler RC, Barber C., Birnbaum HG., et al. Depression in the workplace: Effects on short-term disability. Health aff: 18: 163-171. 1999.
- 7. Barefoot J.C., Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation 93: 1976-80. 1996.
- 8. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M.; Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. JAMA; 270: 1819-1825. 1995.
- 9. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M.; Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation 91: 999-1005. 1995.
- 10. Freeman H.; Resistance to insulin in mentally disturbed soldiers. Arch Neurol Psychiatry; 56:74; 1946.
- 11. Gallo JJ., Royall DR., Anthony JC.; Risk factors for the onset of depression in middle age and later life. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 28, 101-108; 1993.
- 12. Gavard JA., Lustman PJ., Clouse RE.; Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation, Diabetes Care, 16: 1167; 1993.
- 13. Ferketick AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, 2000; 160(9): 1261-8.
- 14. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J., Faravelli C., Greenwald S., Hwu H.G., Joyce P.R., Karam E.G., Lee C.K., Lellouch J., Leoine J.P., Newman S.C., Rubiro-Stipeć M., Wells J.E., Wickramaratne P.J., Wittchen H., and Yeh E.K.; JAMA: Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder Vol.276 No. 4., July 24, 1996.
- 15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- 16. Agency for Health Care Research and Quality The Medical Expenditure Panel Survey: Household component full-year files. Available at: http://www.mepsiahra.gov/data_pub/hc_fyd96.htm. 2001.
- 17. Agency for Health care Policy and Research. Clinical Practice Guideline Number 5: Depression in Primary Care, 2: Treatment of Major Depression. Pockville, MD: Agency for Health care Policy and Research, US Dept of Health and Human Services;. AHCPR publication 93-0551. 1993.
- 18. El-Mallakh RS., Okoneski D., Schapiro P., et al. A neuropsychiatric program for HIV infected individuals. Md Med J: 42:565-570. 1993.
- 19. Jason B. et al.: Contact With Mental Health and Primary Care Providers Before Suicide: A Review of the Evidence: Am J Psychiatry 159:6, June 2002.
- 20. Druss B. Use of antidepressants in a national sample. Presented at: The Annual American Psychiatric Association Conference, Washington, DC. May 1999.
- 21. Greenberg PE., Stiglin LE., Finkelstein SN., et al. The economic burden of depression in 1990. J Clin Psychiatry: 54:405-419; 1993.
- 22. Wells KB., Rogers W., Burnam A. et al.: How the medical comorbidity of depressed patients differs across health care settings: results from the Medical Outcomes Study. Am J Psychiatry; 148: 1688-96, 1991.
- 23. Wells KB. Et al.: The functioning and well-being of depressed patients: results from the Medical Outcomes Study. JAMA; 262:914-919; 1989
- 24. Wells K., Katon W., Rogers B., Cap P. Use of minor tranquilizers and antidepressant medications by depressed outpatients: results from the Medical Outcomes Study. Am J Psychiatry. 151:694-700. 1994.
- 25. Blehar MD, Oren DA. Gender differences in depression. *Medscape Women's Health*, 1997;2:3. Revised from: Women's increased vulnerability to mood disorders: Integrating psychobiology and epidemiology. *Depression*, 1995;3:3-12.
- 26. Kroenke K., Spitzer RL., Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Internal Medicine 16:606-13. 2001.
- 27. available at: http://en.wikipedia.org/wiki/Karl_Leonhard
- 28. Available at: http://mentalhelp.net/poc/view_doc.php?id=2090&type=book&cn=4
- 29. Available at: <http://www.ukscq.org/pdf/PrevenicijaIshemijskeBolestiSrca-poglavlje6.pdf>
- 30. Available at: <http://www.zdravlje.sr.gov.yu/default.asp?lang=1&poe=37&trazi=ear>
- 31. Available at: <http://www.who.int/topics/depression/en/>
- 32. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs265/en/>
- 33. Available at: http://www.zdravlje.sr.gov.yu/default.asp?lang=1&poe=37&trazi=ear/Depresije_EAR\Unipolar_depressive_disorders.xls
- 34. GZZZ. Statistički prikaz zdravstvene delatnosti u Beogradu 2002. Beograd: Gradski zavod za zaštitu zdravlja 2003.



Hvala na pažnji