

## NASLOVNA STRANA

- **Naslov**

UTICAJ SOCIOEKONOMSKIH I TERAPIJSKIH FAKTORA NA SUBJEKTIVNO ISKAZAN ZAMOR,  
ANKSIOZNOST I DEPRESIJU KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

- **Autori i mesto zaposlenja autora**

Mirjana Lapčević<sup>1</sup>, Mira Vuković<sup>2</sup>, Branislav S. Gvozdenović<sup>3</sup>, Vesna Mioljević<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mirjana Lapčević, prim., specijalista opšte medicine, dr med., Služba za oštu medicinu, Dom zdravlja Voždovac,  
Beograd, Srbija

E-mail: : [mlapcevic@ors.rs](mailto:mlapcevic@ors.rs)

<sup>2</sup>Mira Vuković, dr sci. med., prim., spec. kliničke farmakologije, dr med., rukovodilac Edukacionog centra, Opšta  
bolnica Valjevo, Valjevo, Srbija

E-mail: [vmira62@gmail.com](mailto:vmira62@gmail.com)

<sup>3</sup>Branislav Gvozdenović, dr sci. med., prim., specijalista interne medicine, dr med., Medicinski direktor Sektora za  
farmakovigilancu, PPD, Beograd, Srbija

E-mail: [branislav.gvozdenovic@ppdi.com](mailto:branislav.gvozdenovic@ppdi.com)

<sup>4</sup> Vesna Mioljević, dr sci. med., specijalista epidemiologije, dr med., Služba za bolničku epidemiologiju i higijenu  
ishrane, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

E-mail: : [vesna.mioljevic@gmail.com](mailto:vesna.mioljevic@gmail.com)

**Autor zadužen za korespondenciju:**

<sup>3</sup>Branislav Gvozdenović, dr sci. med., prim., specijalista interne medicine, dr med., Medicinski direktor Sektora za  
farmakovigilancu, PPD, Beograd, Srbija

Adresa: Braće Jerković 94/2, Beograd, Srbija

E-mail: [branislav.gvozdenovic@verat.net](mailto:branislav.gvozdenovic@verat.net)

**Zahvalnica**

Zahvaljujemo se Udruženju obolelih od reumatskih bolesti Srbije (ORS) na svesrdnoj tehničkoj podršci i angažovanju u organizaciji ove studije. Takođe se zahvaljujemo filologu Ani Vuković na lingvističkoj korekturi teksta.

**Ključne reči:**

Reumatoidni artritis, terapija, zamor, anksioznost, depresija, socioekonomske karakteristike, samostalno iskazani ishodi

Broj reči: 3748

UTICAJ SOCIOEKONOMSKIH I TERAPIJSKIH FAKTORA NA SUBJEKTIVNO ISKAZAN ZAMOR,  
ANKSIOZNOST I DEPRESIJU KOD PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

SAŽETAK

Uvod / Ciljevi: Zamor, anksioznost i depresija, veoma često su prisutni kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA). U ovoj studiji procenjen je uticaj socioekonomskih karakteristika, terapije i komorbiditeta na subjektivno iskazan povišeni zamor, anksioznost i depresiju kod pacijenata sa RA.

Metod: Urađena je multicentrična studija preseka u 22 zdravstvene ustanove u Srbiji, u periodu od aprila do avgusta 2014. godine, u populaciji odraslih pacijenata sa RA. Za merenje samostalno iskazanog zdravstvenog stanja pacijenata korišćeni su sledeći merni instrumenti: Fatigue Assessment Scale, Patient Health Questionnaire – 9 i Generalized Anxiety Disorder - 7. Terapijski modaliteti definisani su kao: (1) nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), analgetici, kortikosteroidi; (2) sintetički lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB) i (3) biološka terapija u kombinaciji sa ili bez sintetičkog LMTB.

Rezultati: Značajni prediktori povišene depresije bili su: terapija sintetičkim LMTB u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili NSAIL, zatim plaćanje fizioterapeuta, učestalo korišćenje taksija, korišćenje alternativnog lečenja i radni status. Potreba za pomoći drugog lica, suplementarna terapija kalcijumom i stručna sprema, bili su prediktori povišenog zamora, dok je na pojavu povišenog zamora starost preko 65 godina imala protektivni učinak. Nezavistan prediktor povišenog zamora bila je anksioznost. Prediktori povišene anksioznosti bili su: gastroprotekcija inhibitorima protonske pumpe i zanimanje pacijenta.

Zaključak: Socioekonomski prediktori samostalno iskazane povišene depresije, anksioznosti ili zamora, različiti su za svaki od pomenutih ishoda, dok udruženo sa osnovnom terapijom RA, objašnjavaju isključivo pojavu povišene depresije koja uključuje i major depresiju.

**Ključne reči:**

Reumatoidni artritis, terapija, zamor, anksioznost, depresija, socioekonomske karakteristike, samostalno iskazani ishodi

## UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je multifaktorsko, sistemsko, hronično, inflamatorno oboljenje koje primarno uzrokuje bol, oticanje, ukočenost i gubitak funkcije zglobova. [1] Ako se pravilno ne leči, RA vremenom može prouzrokovati oštećenje zglobova, uključujući i njihovo trajno razaranje. [2] RA uzrokuje oštećenje zglobove već tokom prve ili druge godine bolesti. Zato su rana dijagnoza uz adekvatno lečenje RA veoma važni. Cilj lečenja RA je postizanje kliničke remisije, odnosno prestanak aktivnosti bolesti. [3] Uključivanjem jednog sintetičkog leka koji menja tok bolesti (LKMTB) ili ako je neophodno, dva ova leka u kombinaciji, očekuje se remisija za šest meseci ili bar postizanje niske aktivnosti RA. Ukoliko se to ne postigne, uz sintetički LKMTB, treba uvesti i biološki LKMTB. Uz navedenu terapiju treba uključiti NSAIL, po potrebi i kortikosteroide, a sve u cilju kontrole bola, smanjenja zapaljenja i poboljšanja opšteg zdravstvenog stanja pacijenata sa RA. Tokom sprovođenja navedene terapije, neophodna je zaštita od krvarenja u digestivnom traktu inhibitorima protonske pumpe, naročito kod pacijenata sa povećanim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja. Takođe je potrebna redovna kontrola hematoloških i biohemijskih pokazatelja pacijenata, u cilju praćenja eventualnog oštećenja koštane srži i hepatotoksičnosti usled terapije sa LKMTB. [4] Ciljno lečenja pacijenata sa RA podrazumeva poštovanje četiri ključna principa: 1) lečenje se mora zasnivati na zajedničkoj odluci pacijenta i lekara; 2) prvenstveni ciljevi lečenja su kontrola simptoma, sprečavanje oštećenja zglobova, normalizacija funkcije i učestvovanje u društvenim aktivnostima kojima se postiže najbolji mogući dugoročni kvalitet života vezan za zdravlje ovih pacijenata; 3) najvažniji način za postizanje prethodno navedenih ciljeva je suzbijanje upale; 4) ciljnim lečenjem kojim se procenjuje aktivnost bolesti, a na osnovu te procene vrši prilagođavanje terapije, optimizuju se ishodi kod pacijenata sa RA. [5]

Zamor je subjektivni simptom koji se javlja u sklopu velikog broja oboljenja uključujući i RA. Iako još uvek nije postignut internacionalni konsenzus oko definicije zamora, najveći broj autora zamor definiše kao “ogroman, kontinuiran osećaj iscrpljenosti i smanjenja kapaciteta za fizički i mentalni rad”. [6] Pacijenti sa RA, njihov zamor najčešće definišu kao perzistirajući, multidimenzionalni simptom sa ozbiljnim i dalekosežnim posledicama za svakodnevni život [7-9] ili kao simptom koji remeti obavljanje njihovih dnevnih aktivnosti i uzrokuje neokrepljujući san. [10] U pojedinim studijama pokazano je da je povišen zamor kod pacijenata sa RA bio povezan sa bolom, simptomima depresije, poremećajima spavanja, povećanim fizičkim naporom, polom i psihosocijalnim faktorima. [11,12] U drugim izveštajima, depresija je bila povezana sa bolom, zamorom, radnom nesposobnošću i nižom terapijskom komplijansom. [13,14] Pojedine studije izveštavaju o visokoj incidenci združene pojave depresije sa

anksioznošću kod pacijenata sa RA. [15] Međutim, u literaturi izostaju izveštaji o združenim uticajima osnovne , adjuvantne i suplementarne terapije RA i socioekonomskih pokazatelja na pojavu anksioznosti, depresije i zamora kod pacijenata sa RA.

## CILJ STUDIJE

Primarni cilj studije bio je da se proceni povezanost osnovne terapije RA, adjuvantne i suplementarne terapije, demografskih i socioekonomskih karakteristika, komplikacija RA i komorbiditeta sa anksioznošću, depresijom i zamorom kod pacijenata sa RA. Sekundarni cilj studije bila je procena povezanosti depresije sa zamorom i anksioznošću pacijenata sa RA.

## METODOLOGIJA

### Mesto i period studije

Studija je izvedena u periodu od aprila do avgusta 2014. god. i obuhvatila je pacijente sa RA iz 19 ustanova primarne zdravstvene zaštite u Srbiji, tri zdravstvene ustanove tercijernog nivoa - Institut za reumatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija, Niška Banja, Niš, Srbija i kao i jednu Specijalne bolnice za reumatske bolesti - Jodna banja, Novi Sad, Srbija.

### Dizajn studije

Sprovedena je epidemiološka multicentrična studija preseka u populaciji odraslih pacijenata sa RA. Presek je urađen prema dobijenim samostalno iskazanim ishodnim kategorijama odsustvo/prisustvo povišenog zamora, odsustvo/prisustvo povišene depresije i odsustvo/prisustvo povišene anksioznosti.

### Pacijenti i procedure

U studiju su uključeni pacijenti oba pola, oboleli od RA, stariji od 18 godina. Kriterijum za isključivanje pacijenata iz studije bio je barem jedan nedostajući odgovor po upitnicima zamora, depresije ili anksioznosti.

U toku jedne posete lekaru, pacijenti su popunjavali anketni upitnik koji je sadržao pitanja grupisana u tri odeljka. Prvi odeljak upitnika sadržao je pitanja vezana za socioekonomske karakteristike pacijenata. Drugi odeljak upitnika odnosio se na trajanje bolesti, vrstu i trajanje aktuelne terapije RA, kao i pratećih tretmana komplikacija RA, dok su se u trećem odeljku nalazila tri merna instrumenta subjektivno iskazanog zdravstvenog stanja pacijenata: "Fatigue Assessment Scale" (FAS) sa 10 pitanja; "Patient Health Questionnaire" (PHQ -9) sa devet pitanja – za merenje

nivoa depresije, kao i upitnik za merenje anksioznosti sa sedam pitanja "Generalized Anxiety Disorder" (GAD-7).

Vreme potrebno za popunjavanje celokupnog anketnog upitnika iznosilo je 30 minuta.

### Varijable u istraživanju

Ishodne varijable u istraživanju bile su PHQ-9 skor, FAS skor i GAD-7 skor. Povišenim zamorom smatrale su se vrednosti FAS skora  $\geq 22$ . [16] Povišena generalizovana anksioznost definisana je kao GAD-7 skor  $\geq 10$ , [17,18] dok je povišena depresivnost bila definisana vrednostima PHQ-9 skora  $\geq 10$ . [19] GAD-7 i PHQ-9 upitnici sadrže pitanja sa ponuđenim odgovorima o prisustvu problema koji su pacijentima pričinjavali teškoće u protekle poslednje dve nedelje, a koji su numerisani uzlaznom Likertovom ordinalnom skalom od 0-3 (0-ne uopšte; 1-nekoliko dana; 2-više od polovine i 3-skoro svaki dan). PHQ-9 upitnik se koristi za procenu i praćenje težine depresije, [20,21] dok je GAD-7 primarno razvijen za procenu i praćenje generalizovanog anksioznog poremećaja. [17] FAS upitnik sadrži deset pitanja koja opisuju prisustvo mogućih stanja sa pet ponuđenih ordinalnih modaliteta odgovora od 1-5 (1-nikad; 2-ponekad; 3-redovno; 4-često i 5-uvek). Dobijeni FAS skor kreće se u rasponu od 10-50. Prvobitno, FAS upitnik konstruisan je kao instrument za procenu i praćenje zamora u opštoj populaciji bolesnika, [22] međutim kasnije se pokazao visoko validan i pouzdan instrument merenja zamora kod pacijenata sa sarkoidozom. [23]

Demografske i socioekonomske varijable u istraživanju bile su: starost, pol, bračni status, stručna sprema, radni status, zaposlenje, potreba za pomoći drugog lica, potreba za čestim korišćenjem taksija, plaćanje fizioterapeuta, korišćenje invalidskih pomagala, prisustvo drugih bolesti, prisustvo osteoporoze, ortopedske hirurške intervencije i prelomi ekstremiteta zbog RA. Terapijski prediktori uključivali su: aktuelni terapijski status RA, trajanje aktuelne farmakoterapije RA (meseci), vreme od početka prvih tegoba zbog RA (bol) do početka aktuelne terapije (meseci), korišćenje inhibitora protonske pumpe u cilju zaštite želuca, korišćenje H2 antagonista u cilju zaštite želuca, korišćenje suplemenata koji sadrže glikozamin sulfat, hondroitin sulfat, hijaluronsku kiselinu, korišćenje antireumatske kreme, uzimanje vitamina D3, uzimanje kalcijuma, samoinicijativni prekid terapije, krvavljenja iz želuca ili dvanaestopalačnog creva ili pojavu "crne stolice" zbog terapije RA, operacija zbog krvavljenja iz želuca ili dvanaestopalačnog creva ili pojave "crne stolice" zbog terapije RA, kao i korišćenje alternativnih načina lečenja.

Aktuelna terapija RA definisana je sa tri modaliteta kao: (1) nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i/ili analgetici i/ili kortikosteroidi; (2) sintetički lekovi koji menjaju tok bolesti (LMTB) u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili NSAIL i (3) biološka terapija u kombinaciji sa sintetičkim LMTB ili biološki lek bez sintetičkog LMTB. Takođe su evidentirani i podaci o trajanju RA (meseci), kao i trajanju simptoma bolesti (meseci).

### Statistička obrada podataka

Pre opisa podataka, za svaku kontinuiranu numeričku varijablu, urađen je Kolmogorov-Smirnov test saglasnosti skupa podataka sa normalnom distribucijom. Kod podataka sa normalnom distribucijom, kontinuirane numeričke varijable opisane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, dok su podaci koji odstupaju od normalne distribucije opisani medijanom i interkvartilnim rasponom. Učestalost po modalitetima kategorijskih varijabli, prikazana je apsolutnim brojem i procentualno. Od metoda inferencijalne statistike, korelacija pojedinačnih kategorijskih prediktora sa svakim od posmatranih subjektivno iskazanih ishoda (odsustvo/prisustvo povišenih nivoa zamora, anksioznosti ili depresije) procenjena je Phi ili Cramer's V koeficijentom korelacije. Procena razlika u kontinuiranim numeričkim varijablama između grupe sa prisustvom u odnosu na grupu sa odsustvom ispitivanih subjektivno iskazanih ishoda, urađena je Mann-Whitney metodom. Analiza faktora rizika za svaki od subjektivno iskazanih ishoda, obavljena je metodom binarne logističke regresije. Procena povezanosti nivoa depresije sa nivoom zamora i nivoom anksioznosti, urađena je metodom multiple linearne regresije ("stepwise" metod). Dijagnoza kolinearnosti između prediktora u linearnom regresionom modelu urađena je arbitrarnom procenom kondicioniranog indeksa i inflacionog faktora varijanse (VIF). [24,25] Odsustvo sumnje u postojanje kolinearnosti definisana je kondicioniranim indeksom manjim od 15 i VIF vrednošću manjom od 3. Prihvaćeni nivo značajnosti bio je 0.05. Statistička obrada podataka urađena je u Statističkom paketu za socijalna istraživanja SPSS verzija 20 (Čikago, Illinois, USA).

### REZULTATI

Od 494 anketirana pacijenta, 409 pacijenta je zadovoljilo kriterijume za uključivanje, a da pritom nije ispunilo uslove za isključivanje iz studije. Sve odgovore po upitnicima PHQ-9, GAD-7 i FAS, nije dalo 85 pacijenata. Prosečna starost pacijenata bila je  $58.03 \pm 12.16$  godine. Median trajanja RA (od trenutka dijagnostikovanja do dana anketiranja) iznosio je 144 meseca sa interkvartilnim rasponom od 84 meseca do 228 meseci, dok je median trajanja tegoba (bol, ograničena pokretljivost) zbog RA iznosio 159.5 meseci sa interkvartilnim rasponom od 107 meseci do 240 meseci. Medijan trajanja aktuelne terapije RA iznosio je 60 meseci sa interkvartilnim rasponom od 24 meseca do 108 meseci. Medijan proteklog vremena od početka tegoba zbog RA do aktuelne terapije RA iznosio je 68.5 meseci sa interkvartilnim rasponom od 24 meseca do 164 meseca. Prosečna vrednost za FAS skor bila je  $27.31 \pm 8.81$ . Prosečna vrednost za PHQ-9 skor bila je  $10.13 \pm 7.00$ , dok je za GAD-7 skor iznosila  $8.21 \pm 6.11$ .

Zastupljenost po pojedinim kategorijama demografskih i socioekonomskih pokazatelja, prikazana je u Tabeli 1. U Tabeli 2, opisana je zastupljenost po kategorijama terapijskih varijabli, komplikacija RA i komorbiditeta.

197 (48.14%) pacijenata imalo je vrednosti za PHQ-9 skor  $\geq 10$ . Takođe je 197 pacijenata imalo FAS skor  $\geq 22$ , dok je njih 148 (36.19%) imalo vrednosti za GAD-7 skor  $\geq 10$ .

Deskriptivni statistici za trajanje bolesti, trajanje tegoba, trajanje aktuelne terapije i dužinu perioda od početka tegoba do aktuelne terapije RA sa nivoom značajnosti razlike između grupa pacijenata sa odsustvom u odnosu na grupu pacijenata sa prisustvom subjektivno iskazane povišene depresije, povišene anksioznosti i povišenog zamora, predstavljeni su u Tabeli 3.

Analizom korelacija, utvrđeno je da kategorijske varijable PHQ skor, FAS skor i GAD skor, statistički značajno korelišu sa većinom socioekonomskih i demografskih varijabli i varijabli komorbiditeta, izuzev sa varijablama pol, bračno stanje i ortopedske intervencija usled fraktura (Tabela 4). Dodatno, kategorijska varijabla za GAD skor nije pokazala korelaciju ni sa varijablom koštane frakture zbog RA. Takođe je procenjeno da kategorijske varijable PHQ skor, FAS skor i GAD skor, statistički značajno korelišu sa većinom terapijskih varijabli, izuzev varijabli samoinicijativni prekid terapije RA i korišćenje alternativnog lečenja (Tabela 5). Dodatno PHQ skor i FAS skor nisu pokazali značajnu korelaciju ni sa suplementarnom terapijom vitaminom D3, dok FAS skor nije korelisao ni sa varijablama operacije u gastrointestinalnom traktu zbog krvavljenja i korišćenje antireumatskih krema. Kategorijska varijabla za GAD skor, takođe nije pokazala značajnu korelaciju sa korišćenjem antireumatskih krema, jednako kao i sa varijablom terapija kalcijumskim suplementima.

Modelom logističke regresije pokazano je da je povišena depresija bila udružena sa pet nezavisnih prediktora (Tabela 6). Značajni prediktor povišene depresije bila je terapija sintetičkim LMTB u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili NSAIL, gde je poredbena (indikator) kategorija bila biološka terapija sama ili zajedno sa sintetičkim LMTB. Drugi sociodemografski prediktori PHQ-9 skora  $\geq 10$ , bili su plaćanje fizioterapeuta, učestalo korišćenje taksija, korišćenje alternativnog lečenja i radni status. Dve kategorije radnog statusa pokazale su se kao značajni prediktori PHQ-9 skora  $\geq 10$ . To su kategorija nezaposlen/a, ali radno sposoban/a, kao i kategorija nezaposlen/a kao invalid zbog RA. Pomenutim prediktorima objašnjeno je 70.2% ukupnog variranja zavisne varijable, tako da je varijabilitet prisustva izrazite depresije objašnjen 75.5%, dok je variranje odsustva teške depresije objašnjeno 65.3%.

Modelom logističke regresije pokazano je da je povišen zamor bio udružen sa pet nezavisnih prediktora (Tabela 6).



Značajni prediktori povišenog zamora, bili su potreba za pomoći drugog lica i korišćenje kalcijuma kao suplementarne terapije, kao i srednja stručna sprema (gde je visoka stručna sprema predstavljala indikator kategoriju). Starost preko 65 godina života, imala je protektivni učinak na pojavu povišenog zamora. GAD-7 skor kao kovarijata, bio je nezavistan prediktor povišenog zamora. Ovim logističkim modelom objašnjeno je 84.4% ukupnog variranja zavisne varijable. Varijabilitet prisustva povišenog zamora objašnjen sa 90.2%, dok je variranje odsustva povišenog zamora objašnjeno 68.2%.

U modelu logističke regresije, povišena generalizovana anksioznost bila je udružena sa dva nezavisna prediktora (Tabela 6). Značajni prediktori povišene anksioznosti, bili su gastroprotekcija inhibitorima protonske pumpe i dve kategorije zanimanja – domaćica i penzioner. Sa pomenuta dva prediktora objašnjeno je 64.8% ukupnog variranja zavisne varijable. Varijabilitet prisustva povišene anksioznosti objašnjen je 13.5%, dok je objašnjeno variranje odsustva visoke anksioznosti iznosilo 93.9%.

Modelom linearne regresije dobijena je statistički značajna povezanost PHQ-9 skora sa GAD-7 skorom i FAS skorom, koja je predstavljena jednačinom  $PHQ \text{ skor} = - 3.47 + 0.634 \times GAD-7 \text{ skor} + 0.323 \times FAS \text{ skor}$ . Statistiki multiplog lineranog regresionog modela za prediktore bili su: a) za konstantu ( $t = -0.784$ ;  $p = .000$ ); 2) za GAD skor ( $t = .548$ ;  $p = .000$ ) i 3) za FAS skor ( $t = .402$ ;  $p = .000$ ). Koeficijent determinacije ili  $R^2$  za pomenuti linearni model iznosio je .788. Postojala je statistički značajna promena  $R^2$  za pomenuti linearni regresioni model sa prediktorima FAS skor i GAD-7 skor za PHQ-9 skor u odnosu na model koji sadrži samo GAD-7 skor ( $F \text{ promene} = 124.979$ ;  $df_1=1$ ;  $df_2=408$ ;  $p = .000$ ).  $R^2$  za model koji je sadržao GAD-7 skor, kao jedinog prediktora za PHQ-9, bio je .716. Najveći kondicionirani indeks u linearnom regresionom modelu sa dva prediktora (GAD-7 skor i FAS skor), bio je kod FAS skora (10.021). VIF vrednosti kod oba pomenuta prediktora bile su identične i iznosile su 2.221.

## DISKUSIJA

Prema socijalnoj signal transdukcionalnoj teoriji depresije, nizak socioekonomski status ukazuje na povećan rizik za socijalne konflikte, socijalnu izolaciju, isključivanje ili odbacivanje osobe, a takođe predstavlja jedan od najvažnijih provocirajućih faktora ili velikih životnih stresogenih događaja za nastanak major depresije i stimulaciju inflamacije. [26] Kod pacijenata sa RA, intrapersonalni gubitak i socijalna izolacija, ključni su faktori koji mogu da dovedu do inflamacijom posredovane egzacerbacije oboljenja ili dodatnog pogoršanja zdravstvenog statusa i pojave major depresije. [27] Naši rezultati su pokazali da je doživljaj nezaposlenosti zbog invaliditeta kod pacijenata sa RA, od

svih ostalih proizašlih značajnih prediktora, najjači provokirajući faktor za povišenu depresiju koja uključuje i major depresiju (Tabela 6). Doživljaj pacijenta sa RA (nezaposlenost zbog invaliditeta), pored toga što jasno definiše loš socioekonomski status pacijenata (nezaposlenost), ima i jaku komponentu doživljaja socijalnog odbacivanja, izolacije i interpersonalnog gubitka zbog invaliditeta. Drugi autori, takođe izveštavaju da loš socioekonomski status pojačava simptome depresije merene PHQ-9 upitnikom kod pacijenata sa RA. [28] Löwe i saradnici 2004, prezentovali su da je depresija merena PHQ-9 instrumentom, značajan prediktor radne nesposobnosti kod pacijenata sa RA. [29] U našoj studiji, drugi značajni socioekonomski prediktori povišene depresije bili su: status penzionera, zatim nezaposlenost kod radno sposobnih pacijenata, često korišćenje taksija, samostalno plaćanje fizioterapeuta i samostalno plaćanje alternativnog lečenja. Ovi poslednji pomenuti faktori, takođe ukazuju na loš socioekonomski status ovih pacijenata sa RA, kako zbog nepostojanja prihoda ili nedovoljnih ličnih prihoda pacijenata, tako i zbog njihovog dodatnog finansijskog iscrpljivanja troškovima koje oni sami mora da snose tokom obavljanja svakodnevnih aktivnosti, sprovođenja mera fizikalne terapije ili alternativnog lečenja ili drugih aktivnosti u cilju rehabilitacije, ublažavanja bola i poboljšanja socijalnog funkcionisanja uopšte.

Pokazali smo takođe da terapija RA, generalno, nema uticaja na pojavu povišene depresije kod pacijenata sa RA, ali terapija sintetičkim LMTB u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili NSAIL u odnosu na referentnu kategoriju biološka terapiju u kombinaciji sa LMTB ili biološki lek bez sintetičkog LMTB, povećava nastanak povišene depresivnosti koja uključuje i major depresiju za 87.8%. U studiji preseka Margaretten i kolega 2011, utvrdili su da terapija sa LMTB povećava učestalost pojave povišene depresije. [30] Međutim, u izveštajima drugih autora nije bilo uticaja terapije RA na subjektivno iskazanu povišenu depresiju pacijenata sa RA. [31] Kako pre, tako i za vreme perioda istraživanja, aktuelni biološki lekovi koji su o trošku zdravstvenog osiguranja Republike Srbije, bili dostupni pacijentima sa RA su humani proteinski lekovi koji neutralizuju proinflamatorna dejstva faktora tumorske nekroze i interleukina 6 (IL-6). Pomenuti biološki lekovi u kombinaciji sa metotreksatom propisuju se kod bolesnika sa RA kod kojih je bolest i dalje klinički aktivna, odnosno kod kojih je skor aktivnosti bolesti veći od 5.1 uprkos primeni najmanje 15 mg metotreksata jedanput nedeljno ili uprkos primeni kombinovane sintetičke terapije LMTB tokom najmanje tri meseca. Dakle pacijent sa RA, koji uzima jedan ili dva sintetička LMTB može da ima subjektivni doživljaj koji se može interpretirati kao: „moje zdravstveno stanje zbog RA je ozbiljno... znam da se jedan od lekova koji uzimam koristi se za lečenje raka... ne mogu da razumem, zašto moje zdravstveno stanje lekar još uvek ne smatra dovoljno teškim da bi mi propisao biološki lek... mislim da ipak, nema nade za mene... ja nisam

vredan da dobijem tako skupu terapiju.“ Dakle, individualni doživljaj disforije, beznada i bezvrednosti pacijenata koji primenjuju LMTB u terapiji RA (bez biološke terapije), a koji je podstaknut socioekonomskim faktorima konteksta u okviru kojeg se njihovo lečenje odvija, može da bude jedan od okidača za pojavu povišene depresije, uključujući i major depresiju.

Takođe smo pokazali da terapija RA (Tabela 6) ne povećava rizik od pojave povišenog zamora ili anksioznosti, kao i da povećanje zamora i anksioznosti, potpuno nezavisno jedno od drugoga, dovodi do povećanja nivoa subjektivno iskazanih simptoma depresije. Sa druge strane, rezultati ukazuju da se povećanjem nivoa anksioznosti, povećava rizik od pojave povišenog zamora. Ovo su važne činjenice, budući da ne postoji specifična farmakološka terapija povišenog zamora. Imajući u vidu prethodno navedeno, ističemo da specifičnu medikamentoznu terapiju povišene depresije kod pacijenata sa RA, treba sprovoditi antidepresivima sa snažnim anksiolitičkim delovanjem (naprimer selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina), kako u cilju smanjenja simptoma depresije, tako i u cilju potencijalnog smanjenja pojave povišenog zamora.

U našoj studiji, starost preko 65 godina, imala je protektivni učinak na pojavu povišenog zamora kod pacijenata sa RA. Ovakav nalaz koegzistira sa nalazima Watt-a i kolega 2000, koji su pokazali da zamor u opštoj populaciji ima nelinearan trend u zavisnosti od starosne dobi. [32] U opštoj populaciji, opšta ocena zamora posle 65. godine starosti opadala je zbog smanjenja mentalne, ali i kognitivne komponente zamora. Međutim, u studijama gde je zamor ispitivan u populaciji pacijenata sa RA, sa povećanjem starosne dobi nije bilo promena u nivou zamora. [33]

Pokazali smo takođe da terapija kalcijumskim suplementima kod pacijenata sa RA može značajno da poveća rizik za pojavu povišenog zamora. Razlog za ovo može da bude predoziranje kalcijumom sa posledičnom hiperkalcijemijom čiji je čest simptom izrazit zamor. [34] Od socioekonomskih faktora značajni prediktori povišenog zamora kod pacijenata sa RA bili su potreba za tuđom negom i pomoći, kao i nivo formalne edukacije, koji je definisan kao završena srednja stručna sprema, gde je indikatorska ili poredbena kategorija bila završena visoka stručna sprema. U Srbiji, formalno obrazovanje za sticanje srednje stručne spreme traje 12 godina. Castrejon i saradnici 2011, izvestili su da pacijenti sa RA i trajanjem formalnog obrazovanja, koje je manje ili jednako 12 godina, imaju veći zamor u odnosu na pacijente sa formalnim obrazovanjem u trajanju većem od 12 godina. [35] Potreba za tuđom negom i pomoći ukazuje na ozbiljne smetnje i problem ovih pacijenta sa RA u obavljanju njihovih svakodnevnih aktivnosti. U drugim studijama je pokazano da povećanje ograničenja dnevnih aktivnosti pozitivno koreliše sa zamorom, jednako kao i da povećanje dnevnih aktivnosti sa zamorom pokazuje negativnu korelaciju. [36,37]

Kada su u pitanju socioekonomski prediktori povišene anksioznosti, u našoj ispitivanoj populaciji, značajni faktori rizika bile su dve kategorije zanimanja, penzioner i domaćica (Tabela 6). U literaturi je opisano da su domaćice sa RA koje su imale blaži oblik RA bile više anksiozne, iako su doživele veće razumevanje supružnika za svoju bolest. [38] Pacijenti sa pojedinim kategorijama zanimanja, čiji se socijalni život najvećim delom odvija u kući ili je pretežno vezan za kuću i porodično okruženje, mogu da imaju veću anksioznost koja je inverzno povezana sa težinom RA i doživljenim razumevanjem od strane bliskih osoba sa kojima žive u zajednici, odnosno supružnika. Dodatno, faktor rizika za pojavu povišene anksioznosti bili su još i prevencija krvavljenja u želucu inhibitorima protonske pumpe. U Srbiji, pacijenti sa RA mora sami da snose troškove gastroprotektivne terapije inhibitorima protonske pumpe, koji su za njih veoma skupi. Strah, da li će i koliko dugo moći da kupuju inhibitore protonske pumpe u cilju gastroprotekcije, takođe može da bude faktor rizika za pojavu povišene anksioznosti kod pacijenata sa RA.

Ostali socioekonomski i terapijski prediktori u ovoj studiji (Tabela 4 i Tabela 5), uprkos postignutoj statističkoj značajnosti, pokazali su malu jačinu povezanosti (niski koeficijenti korelacije) sa subjektivno iskazanim ishodom pacijenata. Ovi prediktori međusobno dele malu varijansu sa sva tri ispitivana ishoda (depresija, zamor i anksioznost), što ukazuje da nisu specifični ni za jedan od njih.

Ograničenja ove studije, pre svega potiču od njenog dizajna. Studijom preseka nije omogućena procena specifičnosti uticaja ispitivanih prediktora na pojavu povišenog zamora, depresije ili anksioznosti kod pacijenata sa RA, u odnosu na populaciju pacijenata sa drugim inflamatornim ili neinflamatornim oboljenjima. Takođe, studijom nije praćena aktivnost RA. Ne možemo da isključimo mogućnost da smo procenjene razlike u učincima između pojedinih kategorija terapije RA na pojavu povišene depresije, anksioznosti i zamora, objasnili potencijalno njihove potencijalne međusobne razlike u antiinflamatornim učincima i kontroli aktivnosti RA. Iako smo imali veliku populaciju pacijenata u istraživanju, odziv muške populacije je bio neuobičajeno mal (žene češće oboljevali od muškaraca, od četiri bolesnika sa RA tri su žene). Posledično ovome, u odnosu na populaciju žena, socioekonomski, terapijski i drugi posmatrani faktori rizika za nastanak ispitivanih subjektivno iskazanih ishoda koji potiču iz muške populacije, potencijalno su manje sagledani. Takođe u našoj populaciji pacijenata sa RA nismo evidentirali podatke o korišćenju antidepresiva, sedativa i/ili lekova sa anksiolitičkim delovanjem.

## ZAKLJUČAK

Demografski, socioekonomski i psihocijalni faktori zajedno sa aktuelnom terapijom reumatoidnog artritisa, u velikoj meri mogu da objasne pojavu povišene depresije kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Nezaposlenost sa invaliditetom zbog reumatoidnog artritisa predstavlja najvažniji socioekonomski i psihosocijalni faktor rizika za pojavu povišene depresije kod ovih pacijenata. Samostalno plaćanje fizikalne terapije, alternativne terapije i taksija, u cilju izbegavanja bola i omogućavanja svakodnevnog socijalnog funkcionisanja, finansijski iscrpljuju pacijente sa reumatoidnim artritismom. Takvo finansijsko iscrpljivanje, značajno može da generiše povišenu depresiju, uključujući i major depresiju kod ovih pacijenata. Pacijenti koji su na terapiji sintetičkim LMTB u odnosu na pacijente koji imaju terapiju gde je uključen biološki lek, imaju znatno veći rizik od pojave povišene depresije, zbog potencijalno pojačanog doživljaja disforije, beznada i bezvrednosti. Terapija reumatoidnog artritisa nema uticaja na pojavu povišene anksioznosti i povišenog zamora kod ovih pacijenata. Terapija kalcijumskim suplementima, može da generiše povećan zamor kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, zbog predoziranja kalcijumom i posledične hiperkalcijemije. Strah od krvavljenja iz gastrointestinalnog trakta, bola u epigastrijumu i sličnih neželjenih efekata terapije reumatoidnog artritisa, kao i strah od nemogućnosti samofinansiranja gastroprotektivne terapije inhibitorima protonске pumpe, je značajan generator povišene anksioznosti kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Nivoi anksioznosti i zamora, nezavisni su prediktori nivoa depresije kod ovih pacijenata. Sa druge strane, nivo anksioznosti je važan prediktor povišenog zamora kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom. Procena združenosti uticaja psihosocijalnih, socioekonomskih i terapijskih faktora zajedno sa aktivnošću reumatoidnog artritisa i inflamacijom, na pojavu povišene depresije, povišenog zamora i povišene anksioznosti, bila bi od ogromnog značaja u budućim istraživanjima kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom.

## LITERATURA

1. Alamanos Y, Drosos A: Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-136.
2. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290–297.
3. Blom M, van Riel PL. Management of established rheumatoid arthritis with an emphasis on pharmacotherapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:43-57.

4. Cush JJ. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:237-255.
5. De Wit MPT, Smolen JS, Gossec L, van der Heijde DMFM. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6): 891–895.
6. Voith AM, Frank AM, Smith Pigg J. Nursing diagnosis: fatigue. In: Carroll Johnson RM, ed. *Classification of nursing diagnoses. Proceedings of 8th Conference NANDA*. St Louis: Mosby;1989.
7. Kirwan, JR, Hewlett S. Patient perspective: reasons and methods for measuring fatigue in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1171-1173.
8. Minnock P, Kirwan J, Bresnihan B. Fatigue is a reliable, sensitive and unique outcome measure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1533-1536.
9. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
10. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum* 2005;53:697–702.
11. Repping-Wuts H, Fransen J, van Achterberg T, Bleijenberg G, van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs* 2007;16:377–383.
12. Huyser BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:2230–2237.
13. Wolfe F, Michaud K: Predicting depression in rheumatoid arthritis: The signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity. *Arthritis Care Res* 2009;61:667-673.
14. Sheehy C, Murphy E, Barry M: Depression in rheumatoid arthritis – underscoring the problem. *Rheumatology* 2006;45:1325-1327.
15. Covic T, Cumming S R, Pallant J F, Manolios N, Emery P, Conaghan P G, Tennant A. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC psychiatry* 2012;12(1):6. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/12/6> Accessed 29 September 2015.
16. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir J* 2012;40:255–263.

17. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166(10):1092-1097.
18. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med* 2007;146(5):317-325.
19. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure [Electronic version]. *J Gen Intern Med* 2001;16(9):606-613.
20. Kroenke K, Spitzer RL. The phq-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric Annals* 2002;32(9):1-7.
21. Löwe B, Unützer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. Monitoring depression treatment outcomes with the Patient Health Questionnaire-9. *Med Care* 2004;42(12):1194-1201.
22. Michielsen HJ, de Vries J, van Heck GL, van de Vijver FJ, Sijtsma K. Examination of the dimensionality of fatigue: The construction of the Fatigue Assessment Scale (FAS). *European Journal of Psychological Assessment* 2004;20(1):39-48.
23. de Vries J, Michielsen H, van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: The Fatigue Assessment Scale (FAS). *British Journal of Health Psychology* 2004;9(3):279-291.
24. Hair JF, Anderson, RE, Tatham RL, Black WC. *Multivariate data analysis: with readings*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall;1995.
25. Diamantopoulos A, Siguaw JA. Formative Versus Reflective Indicators in Organizational Measure Development: A Comparison and Empirical Illustration. *British Journal of Management* 2006;17:263-282.
26. Slavich GM, Irwin RM. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Psychol Bull* 2014;140(3):774–815.
27. Miller AH. Elucidating the consequences of chronic stress on immune regulation and behavior in rheumatoid arthritis. *Brain, Behavior, and Immunity* 2008;22:22–23.
28. Harrison MJ, Tricker KJ, Davies L, Hassell A, Dawes P, Scott DL, et al. The relationship between social deprivation, disease outcome measures, and response to treatment in patients with stable, long-standing rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:2330–2336.
29. Löwe B, Willand L, Eich W, Zipfel S, Ho AD, Herzog W, et al. Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Psychosom Med* 2004;66:395-402.

30. Margaretten M, Barton J, Julian L, Katz P, Trupin L, Tonner C at al. Socioeconomic Determinants of Disability and Depression in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(2): 240–246.
31. Attar SM. Can We Predict Depression in Patients with Rheumatoid Arthritis? *Kuwait Medical Journal* 2014;46(3):219-224.
32. Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen NA, Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:827-833.
33. Stebbings S, Herbison P, Doyle TCH, Treharne GJ, Highton J. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology* 2010;49(2):361-367.
34. Carrol MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003;67:1959-1966.
35. Castrejon I, Yazici Y, Pincus T. Low Levels of Formal Education Generally Are As Significant As High Age and Long Duration of Disease to Identify Poor Clinical Status in Patients with Most Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63(10).  
<http://www.blackwellpublishing.com/acrmeeting/abstract.asp?MeetingID=781&id=96634> Accessed 29 September 2015.
36. Thyberg I, Dalhström O, Thyberg M. Factors related to fatigue in women and men with early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA study. *J Rehabil Med* 2009;41(11):904-912.
37. Rongen-van Dartel SAA, Repping-Wuts H, Hoogmoed D, Knoop H, Bleijenberg G, Riel PLCM et al. Relationship between objectively assessed physical activity and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: inverse correlation of activity and fatigue. *Arthritis Care & Research* 2014;66(6), 852-860.
38. Wright V, Owen S. The effect of rheumatoid arthritis on the social situation of housewives. *Rheumatol Rehabil* 1976;15(3):156-160.

Rad je objavljen:

Article title: Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients

Article reference: RBRE361



Journal title: Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)

Corresponding author: Dr. Branislav S. Gvozdenovic

First author: Dr. Mirjana Lapcevic

Online publication complete: 11-MAR-2017

DOI information: 10.1016/j.rbre.2017.02.004

Tabela 1 Prikaz učestalosti po kategorijama demografskih i socioekonomskih pokazatelja i komorbiditeta pacijenata sa reumatoidnim artritisom (N=409)

Varijable		f (%)
Pol	ženski	356 (87.0)
	muški	53 (13.0)
Zanimanje	radnik	46 (11.3)
	zemljoradnik	5 (1.2)
	domaćica	53 (13.0)
	službenik	36 (8.9)
	penzioner	232 (56.6)
	nezaposlen	37 (9.0)
	bez škole	7 (1.6)
Stručna sprema	osnovna škola	89 (21.9)
	srednja škola	146 (35.8)
	viša škola	98 (23.9)
	visoka škola	69 (16.8)
Bračno stanje	oženjen / udata	274 (67.0)
	neoženjen / neudata	32 (7.9)
	razveden /a	28 (6.9)
	udovac / udovica	67 (16.4)
	živi u vanbračnoj zajednici	8 (1.8)
Radni status	zaposlen (radno aktivan/a)	82 (20.1)
	zaposlen/a kao invalid zbog RA	13 (3.2)
	nezaposlen/a (radno aktivna/aktivan – radno sposoban)	61 (15.0)
	nezaposlen/a kao invalid zbog RA	26 (6.3)
	u penziji	227 (55.4)
Pomoć drugog lica	da	178 (43.5)
	ne	231 (56.5)
Često korišćenje taksija	da	182 (44.6)
	ne	227 (55.4)
Plaćanje fizioterapeuta	da	106 (25.9)
	ne	303 (74.1)
Korišćenje invalidskih pomagala zbog RA	da	96 (23.5)
	ne	313 (76.5)
Druge bolesti	nema drugu bolest	174 (42.5)
	druga reumatska bolest	22 (5.5)
	druga nereumatska bolest	213 (52.0)
Osteoporoza	da	139 (34.0)
	ne	270 (66.0)
Ortopedske hirurške intervencije zbog RA	da	105 (25.7)
	ne	304 (74.3)
Prelom kostiju zbog RA	da	65 (15.8)
	ne	344 (84.2)

RA-reumatoidni artritis

Tabela 2 Prikaz učestalosti po kategorijama terapijskih pokazatelja pacijenata sa reumatoidnim artritisom (N=409)

Varijable		f (%)
Aktuelna terapija RA	NSAIL i/ili analgetici i/ili kortikosteroidi	51 (12.5)
	LMTB u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili NSAIL	198 (48.4)
	biološka terapija u kombinaciji sa sintetičkim LMTB ili biološki lek bez sintetičkog LMTB	160 (39.1)
Korišćenje inhibitora protonske pumpe u cilju zaštite želuca	da	273 (66.8)
	ne	136 (33.2)
Korišćenje H2- antagonista u cilju zaštite želuca	da	117 (28.5)
	ne	292 (71.5)
Korišćenje suplemenata koji sadrže glikozamin sulfat, hondroitin sulfat, hijaluronsku kiselinu	da	56 (13.6)
	ne	353 (86.4)
Korišćenje antireumatske kreme	da	239 (58.5)
	ne	170 (41.5)
Terapija vitaminom D3	da	279 (68.2)
	ne	130 (31.8)
Terapija kalcijumskim suplementima	da	175 (42.9)
	ne	234 (57.1)
Samoinicijativni prekid terapije RA	da	75 (18.4)
	ne	334 (81.6)
Krvavljenje iz želuca ili dvanaestopalačnog creva ili pojava "crne stolice" zbog terapije RA	da	45 (10.9)
	ne	364 (89.1)
Operacije zbog krvavljenje iz želuca ili dvanaestopalačnog creva ili pojava "crne stolice"	da	18 (4.4)
	ne	391 (95.6)
Korišćenje alternativnih načina lečenja	da	52 (12.7)
	ne	357 (87.3)

RA – reumatoidni arhritis; NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi; LMTB – lekovi koji menjaju tok bolesti

Tabela 3 Prikaz deskriptivnih statistika za trajanje bolesti, tegoba, aktuelne terapije i trajanja od početka tegoba do aktuelne terapije reumatoidnog artritisa prema odsustvu/ prisustvu povišene anksioznosti, povišenog zamora i povišene anksioznosti

Varijable	Ishod	Percentiles			p
		25	50	75	
Trajanje aktuelne terapije RA (meseći)	Odsustvo PHQ $\geq$ 10	18.00	53.00	84.00	.001
	Prisustvo PHQ $\geq$ 10	36.00	72.00	120.00	
Trajanje RA (meseći)	Odsustvo PHQ $\geq$ 10	84.00	120.00	204.00	.008.
	Prisustvo PHQ $\geq$ 10	96.00	168.00	240.00	
Period od prve pojave tegoba do početka aktuelne terapije RA (meseći)	Odsustvo PHQ $\geq$ 10	25.50	66.00	151.50	.645
	Prisustvo PHQ $\geq$ 10	24.00	73.00	183.50	
Trajanje tegoba RA (meseći)	Odsustvo PHQ $\geq$ 10	90.00	145.00	221.00	.006
	Prisustvo PHQ $\geq$ 10	112.50	180.00	263.50	
Trajanje aktuelne terapije RA (meseći)	Odsustvo FAS $\geq$ 22	18.00	48.00	77.00	.000
	Prisustvo FAS $\geq$ 22	24.50	61.50	120.00	
Trajanje RA (meseći)	Odsustvo FAS $\geq$ 22	84.00	120.00	186.00	.012
	Prisustvo FAS $\geq$ 22	96.00	156.00	240.00	
Period od prve pojave tegoba do početka aktuelne terapije RA (meseći)	Odsustvo FAS $\geq$ 22	27.00	60.00	144.00	.749
	Prisustvo FAS $\geq$ 22	24.00	73.00	181.00	
Trajanje tegoba RA (meseći)	Odsustvo FAS $\geq$ 22	88.00	144.00	210.00	.013
	Prisustvo FAS $\geq$ 22	108.00	177.00	263.50	
Trajanje aktuelne terapije RA (meseći)	Odsustvo GAD $\geq$ 10	20.00	60.00	84.00	.002
	Prisustvo GAD $\geq$ 10	36.00	72.00	120.00	
Trajanje RA (meseći)	Odsustvo GAD $\geq$ 10	84.00	144.00	204.00	.015.
	Prisustvo GAD $\geq$ 10	96.00	168.00	240.00	
Period od prve pojave tegoba do početka aktuelne terapije RA (meseći)	Odsustvo GAD $\geq$ 10	25.00	72.00	161.00	.018
	Prisustvo GAD $\geq$ 10	24.00	66.00	189.00	
Trajanje tegoba RA (meseći)	Odsustvo GAD $\geq$ 10	93.00	152.00	228.00	.790
	Prisustvo GAD $\geq$ 10	122.00	180.00	274.50	

PHQ-9 – Patient Health Questionnaire; FAS – Fatigue Assessment Scale; GAD-7 – Generalized Anxiety Disorder;

RA – Reumatoidni artritis.

Tabela 4 Prikaz korelacija kategorijskih, demografskih i socioekonomskih varijabli i varijabli komorbiditeta sa prisustvom/odsustvom povišene depresije, zamora i anksioznosti pacijenata sa reumatoidnim artritisom

Varijable		PHQ-9 $\geq$ 10		FAS $\geq$ 22		GAD-7 $\geq$ 10	
		Correlation (p)	Correlation (p)	Correlation (p)	Correlation (p)	Correlation (p)	Correlation (p)
		Absent n1=212	Present n2=197	Absent n1=254	Present n2=155	Absent n1=261	Present n2=148
Pol	ženski						
	muški						
Zanimanje	radnik						
	zemljoradnik						
	domaćica						
	službenik	.341** (.000)		.273** (.000)		.229** (.000)	
	penzioner						
	nezaposlen						
Stručna sprema	bez škole						
	osnovna škola						
	srednja škola	.329** (.000)		.323** (.000)		.259** (.000)	
	viša škola						
	visoka škola						
Bračno stanje	oženjen / udata						
	neoženjen / neudata						
	razveden /a	.130 (.148)		.138 (.083)		.141 (.077)	
	udovac / udovica						
	u vanbračnoj zajednici						
Radni status	zaposlen (radno aktivan/a)						
	zaposlen - invalid zbog RA						
	nezaposlen - radno sposoban	.302** (.000)		.267** (.000)		.209** (.003)	
	Nezaposlen - invalid zbog RA						
	u penziji						
Pomoć drugog lica	da						
	ne	-.368** (.000)		-.369** (.000)		-.271** (.000)	
Često korišćenje taksija	da						
	ne	-.346** (.000)		-.282** (.000)		-.246** (.000)	
Plaćanje fizioterapeuta	da						
	ne	-.312** (.000)		-.224** (.000)		-.229** (.000)	
Korišćenje invalidskih pomagala zbog RA	da						
	ne	-.290** (.000)		-.199** (.000)		-.186** (.000)	
Druge bolesti	nema drugu bolest						
	druga reumatska bolest	.190** (.001)		.214** (.000)		.152** (.007)	
	druga nereumatska bolest						
Osteoporoza	da						
	ne	-.173** (.001)		-.156** (.002)		-.182** (.000)	
Ortopedske hirurške intervencije zbog RA	da						
	ne	.117 (.083)		.049 (.632)		.113 (.088)	
Prelom kostiju zbog RA	da						
	ne	-.110* (.031)		-.134** (.007)		-.078 (.116)	

\* - level of statistical significance for  $p \leq 0.05$ ; \*\* - level of statistical significance for  $p \leq 0.01$ ; PHQ-9 – Patient

Health Questionnaire; FAS – Fatigue Assessment Scale; GAD-7 – Generalized Anxiety Disorder; RA –

Reumatoidni artritis.

Tabela 5 Prikaz korelacija kategorijskih terapijskih varijabli sa varijablama prisustvo/otsustvo povišene depresije, zamora i anksioznosti pacijenata sa reumatoidnim artritisom

Varijable		PHQ-9 $\geq$ 10		FAS $\geq$ 22		GAD-7 $\geq$ 10	
		Absent n1=212	Present n2=197	Absent n1=254	Present n2=155	Absent n1=212	Present n2=197
Aktuelna terapija RA	NSAIL i/ili analgetici i/ili kortikosteroidi LMTB u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili NSAIL						
	biološka terapija u kombinaciji sa sintetičkim LMTB ili biološki lek bez sintetičkog LMTB						
Korišćenje inhibitora protonske pumpe u cilju zaštite želuca	da						
	ne	-.137** (.007)		-.145** (.003)		-.116* (.019)	
Korišćenje H2- antagonista u cilju zaštite želuca	da						
	ne	-.157* (.011)		-.131* (.037)		-.165** (.005)	
Korišćenje suplemenata koji sadrže glikozamin sulfat, hondroitin sulfat, hijaluronsku kiselinu	da						
	ne	.161** (.008)		.111 (.090)		.122 (.055)	
Korišćenje antireumatske kreme	da						
	ne	-.191** (.000)		.131* (.027)		.137* (.021)	
Terapija vitaminom D3	da						
	ne	.023 (.644)		.031 (.523)		-.104* (.039)	
Terapija kalcijumskim suplementima	da						
	ne	-.140** (.004)		-.110* (.025)		-.065 (.230)	
Samoinicijativni prekid terapije RA	da						
	ne	-.065 (.230)		-.045 (.395)		-.082 (.116)	
Krvavljenje iz želuca ili dvanaestopalačnog creva ili pojava "crne stolice" zbog terapije RA	da						
	ne	-.243** (.000)		.120* (.014)		.139** (.005)	
Operacije zbog krvavljenje iz želuca ili dvanaestopalačnog creva ili pojava "crne stolice"	da						
	ne	-.154** (.003)		-.057 (.246)		-.113* (.024)	
Korišćenje alternativnih načina lečenja	da						
	ne	.079 (.122)		-.055 (.271)		.043 (.385)	

\* - nivo statističke značajnosti za  $p \leq 0.05$ ; \*\* - nivo statističke značajnosti za  $p \leq 0.01$ ; PHQ-9 – Patient Health

Questionnaire; FAS – Fatigue Assessment Scale; GAD-7 – Generalized Anxiety Disorder; RA – Reumatoidni artritis; NSAIL – Nesteroidni antiinflamatorni lekovi; LMTB – Lekovi koji menjaju tok bolesti.

Tabela 6 Parametri modela logističke regresije prema sociodemografskim i terapijskim prediktorima povišene depresivnosti, povišenog zamora i povišene anksioznosti kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom

Prediktori	Ispitivani ishod - PHQ-9 skor $\geq 10$						95.0% Interval poverenja za odds ratio	
	B	SE	Wald	df	p	odds ratio	donja	gornja
<b>Terapija RA</b>			4.982	2	.083			
NSAIL i/ili analgetici i/ili kortikosteroidi	.324	.447	.525	1	.469	1.383	.575	3.323
sintetički LMTB u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili NSAIL	.630	.283	4.972	1	.026	1.878	1.079	3.269
<b>Plaćanje fizioterapeuta</b>	1.250	.349	12.841	1	.000	3.490	1.762	6.914
<b>Radni status</b>			18.117	4	.001			
zaposlen/a kao invalid zbog reumatoidnog artritisa	.404	.864	.218	1	.640	1.498	.275	8.151
nezaposlen/a i radno sposoban/a	1.357	.435	9.731	1	.002	3.884	1.656	9.111
nezaposlen/a i invalid zbog RA	1.900	.697	7.423	1	.006	6.687	1.704	26.238
u penziji	1.384	.354	15.252	1	.000	3.989	1.992	7.989
<b>Korišćenje taksija</b>	.785	.275	8.179	1	.004	2.193	1.280	3.755
<b>Korišćenje alternativnog lečenja</b>	.772	.385	4.024	1	.045	2.164	1.018	4.600
Konstanta	-2.756	.493	31.274	1	.000	.064		
Prediktori	Ispitivani ihod - FAS skor $\geq 22$						95.0% Interval poverenja za odds ratio	
	B	SE	Wald	df	p	odds ratio	donja	gornja
<b>Pomoć drugog lica</b>	1.102	.384	8.220	1	.004	3.009	1.417	6.389
<b>GAD-7 skor</b>	.320	.048	43.986	1	.000	1.377	1.253	1.514
<b>Uzimanje kalcijuma</b>	.855	.357	5.738	1	.017	2.352	1.168	4.736
<b>Starost &gt;65 godina</b>	-1.031	.478	4.653	1	.031	.357	.140	.910
<b>Stručna sprema</b>			13.994	4	.007			
bez škole	17.112	18629.741	.000	1	.999	27004818	.000	.
osnovna škola	.270	.530	.259	1	.611	1.310	.463	3.702
srednja škola	1.589	.452	12.389	1	.000	4.901	2.023	11.876
viša škola	.693	.474	2.142	1	.143	2.000	.790	5.062
Konstanta	-1.532	.586	6.837	1	.009	.216		
Prediktori	Ispitivani ihod - GAD skor $\geq 10$						95.0% Interval poverenja za odds ratio	
	B	SE	Wald	df	p	odds ratio	donja	gornja
<b>Zanimanje</b>			17.908	5	.003			
zemljoradnik	-.024	1.207	.000	1	.984	.976	.092	10.400
domaćica	1.245	.448	7.717	1	.005	3.474	1.443	8.366
službenik	-.719	.590	1.486	1	.223	.487	.153	1.548
penzioner	.837	.370	5.121	1	.024	2.309	1.119	4.766
nezaposlen	.675	.489	1.901	1	.168	1.963	.752	5.123
<b>Gastroprotekcija inhibitorima</b>								
<b>protonske pumpe</b>	.491	.238	4.248	1	.039	1.634	1.024	2.608
Konstanta	-1.566	.382	16.822	1	.000	.209		

PHQ-9 – Patient Health Questionnaire; FAS – Fatigue Assessment Scale; GAD-7 – Generalized Anxiety Disorder;

RA – Reumatoidni artritis; NSAIL – Nesteroidni antiinflamatorni lekovi; LMTB – Lekovi koji menjaju tok bolesti.