



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ ВО
СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



ас. д-р Александар Петре Ристески

Третман на афективните растројства со примена на Neurofeedback метода

- докторска дисертација -

Ментор: проф. д-р Славица Арсова Хаџи-Анѓелковска

Скопје, 2025



Ss. CYRIL AND MTHODIUS UNIVERSITY
IN SKOPJE
FACULTY OF MEDICINE - SKOPJE



Aleksandar Petre Risteski

Treatment of affective disorders with neurofeedback method

Doctoral Dissertation

Skopje, 2025

Докторанд:

Александар Петре Ристески

Тема:

Третман на афективните растројства со примена на neurofeedback метода

Ментор:

Проф. д-р Славица Арсова Хаџи Ангелковска

Универзитетска клиника за психијатрија, Медицински факултет - Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

Комисија за одбрана:

1. Проф. Д-р Ненси Манушева, претседател
2. Проф. Д-р Славица Арсова Хаџи Ангелковска, ментор
3. Проф. д-р Антони Новотни, член
4. Проф. д-р Елизабет Мицева Величкоска, член
5. Проф. д-р Емилија Цветковска, член

Научна област на докторскиот труд:

Психијатрија

Датум на одбрана:

Александар Петре Ристески

Третман на афективните растројства со примена на neurofeedback метода

- Извадок -

Вовед: Депресијата погодува приближно 280 милиони луѓе на глобално ниво, при што околу 5% од возрасните доживуваат епизода секоја година, што ја прави сериозен јавно здравствен проблем. Високата преваленција на депресија резистентна на третман и ограничувањата на стандардните терапии ја нагласуваат итната потреба од дополнителен невромодулаторен третман, каков што е неурофидбекот, којшто покажува ветувачки резултати за подобрување на депресивните симптоми кога се користи заедно со конвенционалните психофармаколошки пристапи. И покрај големиот спектар на антидепресивни лекови со различен механизам на дејство, голем број студии сугерираат дека дури 1/3 од пациентите третиран со антидепресивни лекови (околу 30%) остануваат резистентни на третман.

Цел на трудот: Главната цел на оваа студија беше да се проследи ефикасноста на комбинираниот третман на медикаментозната терапија заедно со невромодулаторниот неурофидбек метод при третман на афективни растројства кај возрасни индивидуи.

Материјал и методи:

Оваа проспективна, рандомизирана студија беше спроведена на Универзитетската клиника за психијатрија во Скопје во текот на 6 месеци, во која беа вклучени 100 пациенти дијагностицирани со афективни растројства (МКБ-10, кодови F32, F33, F34). Учесниците беа поделени во две групи: испитувана група (ИГ), која беше третирана со неурофидбек и антидепресивна терапија, додека контролната група (КГ) беше третирана со антидепресивна монотерапија. Скалите: Хамилтонова скала за проценка на депресивноста (ХАМД), Хамилтонова скала за проценка на анксиозноста (ХАМА), скала за клинички глобален впечаток (ЦГИ), Бекова скала за проценка на депресивноста (БДИ) и Монреалова скала за когнитивна проценка (МоКА) заедно со психијатриско интервју и социодемографски прашалник беа користени за проценка на симптомите на депресија, когнитивно функционирање и анксиозност на почетокот, 2 недели од почетокот на третманот и секои 4 недели сè до крајот на истражувањето во времетраење од 6 месеци. Податоците беа анализирани со SPSS v23.0, користејќи параметарски и непараметарски тестови, со статистичка значајност поставена на $p < 0,05$. Студијата доби етичко одобрение и сите учесници потпишаа информирана согласност.

Резултати: Оваа студија ја евалуираше комбинираната терапија за симптоми на депресија, когнитивно функционирање и анксиозност. Иако почетните резултати на БДИ, ЦГИ, МоКА, ХАМД и ХАМА беа слични помеѓу ИГ и КГ, испитаниците од ИГ покажа значително поголеми подобрувања со текот на времето. На финалната евалуација, испитаниците од ИГ имаа значително пониски БДИ резултати ($13,14 \pm 5,9$ наспроти $19,58 \pm 8,2$; $p=0,00002$) и подобри ЦГИ резултати ($7,34 \pm 2,4$ наспроти $9,54 \pm 2,5$; $p=0,000016$) во споредба со КГ. Дополнително, се забележаа значајни намалувања на ХАМД и ХАМА резултатите при секоја следна проценка, при што по еден месец ХАМД резултатите беа $14,50 \pm 5,5$ во ИГ наспроти $17,56 \pm 6,2$ во КГ ($p=0,0064$), додека ХАМА резултатите изнесуваа $16,82 \pm 6,7$ во ИГ наспроти $20,14 \pm 8,3$ во КГ. Овие наоди укажуваат дека комбинираниот третман доведе до побрзо и поизразено намалување на симптомите на депресија и анксиозност, а исто така и подобро когнитивно функционирање.

Заклучок. Комбинираниот третман на неурофидбек методот заедно со антидепресивната терапија демонстрираше супериорна ефикасност во намалувањето на депресивните симптоми во споредба со монотерапијата со антидепресивни лекови

Клучни зборови:

афективни растројства, медикаменти, невромодулаторен третман, неурофидбек

Aleksandar Petre Risteski

Treatment of affective disorders with neurofeedback method

-ABSTRACT-

Introduction. Depression affects approximately 280 million people globally, with about 5% of adults experiencing an episode each year, making it a major public health concern. The high prevalence of treatment-resistant depression and the limitations of standard therapies highlight an urgent need for additional neuromodulatory treatment, such as neurofeedback, which has shown promising results in improving depressive symptoms when used in conjunction with conventional psychopharmacological approaches. Despite the availability of numerous antidepressant drugs with different mechanisms of action, a large number of studies suggest that as many as 1/3 of patients treated with antidepressant drugs (about 30%) remain resistant to treatment.

Aim of the study. The main goal of this study was to measure the effectiveness of the combined treatment of drug therapy along with neuromodulatory neurofeedback method in the treatment of affective disorders in adult individuals.

Material and methods. This prospective, randomized study was conducted at the University Clinic of Psychiatry in Skopje over 6 months, involving 100 outpatients diagnosed with affective disorders (ICD-10 codes F32, F33, F34). Participants were randomized into two groups: the study group (SG) was treated with both neurofeedback and antidepressant therapy, and the control group (CG) was treated with antidepressants as monotherapy. The Hamilton Depression rating scale (HAMD), Hamilton anxiety rating scale (HAMA), Beck Depression Inventory (BDI), Clinical Global Impression (CGI) and Montreal cognitive assessment scale (MoCA), alongside with a psychiatric interview and sociodemographic questionnaire at baseline, were used to assess depressive, anxiety and cognitive symptoms at baseline, 2 weeks after the start of treatment and every 4 weeks during the survey. Data were analyzed with SPSS v23.0, using parametric and non-parametric tests, with statistical significance set at $p < 0.05$. The study received ethics approval, and all participants provided informed consent.

Results. The study demonstrated a significant reduction in depressive and anxiety symptoms in the SG compared to the CG. At baseline, both groups had comparable BDI, MoCA, HAMA, HAMD and CGI scores, but by the final assessment, the SG exhibited a greater improvement (BDI: 13.14 ± 5.9 vs. 19.58 ± 8.2 , $p = 0.00002$). Similarly, CGI scores indicated a faster and more pronounced treatment response in the SG (7.34 ± 2.4 vs. 9.54 ± 2.5 , $p = 0.000016$). HAMD and HAMA scores followed the same trend, with the SG showing significant reductions at each follow-up. By one month, HAMD and HAMA scores were markedly lower in the SG (HAMD: 14.50 ± 5.5 vs. 17.56 ± 6.2 , $p = 0.0064$; HAMA: 16.82 ± 6.7 vs. 20.14 ± 8.3). These findings suggest that the combined treatment approach in the SG led to faster and more sustained improvements in depressive and anxiety symptoms, and better cognitive functioning compared to the CG.

Conclusion. The combined treatment encompassing neurofeedback training and antidepressant therapy demonstrated superior efficacy in reducing depressive symptoms compared to antidepressant monotherapy.

Keywords: affective disorders, medication, neuromodulatory treatment, neurofeedback

Благодарност

Изразувам особена благодарност до мојата менторка проф. д-р Славица Арсова Хаци Ангелковска за нејзината иновативност во научноистражувачката работа и преданост во образовниот процес. Посебно сакам да ѝ се заблагодарам за нејзиното разбирање, постојаниот поттик и непроценливите совети и консултации, како и за максималната поддршка при изработката на овој труд. Вистински ме водеше по патот на едукацијата и се гордеам што е мој ментор.

Голема благодарност до колегите од Универзитетската клиника за психијатрија за нивната поддршка, колегијалност и разбирање.

Благодарност до проф. д-р Бети Зафирова Ивановска за нејзината несебична помош во статистичката обработка на податоците.

Најголема благодарност до моето семејство, мојата сопруга, моите две златни деца, моите родители и сестра за нивната огромна љубов, безрезервна поддршка, трпение и разбирање.

Список на скратеници:

- МКБ - 10 - Меѓународна класификација на болести, десетта ревизија
- ССРИ - Селективни серотонински риаптејк инхибитори
- СНРИ - Серотонински и норадреналински риаптејк инхибитори
- НАсСА - Норадреналински и специфични серотонински антидепресиви
- 5-ХТП - 5- Хидрокси триптофан
- ЦГИ- Скала за глобален клинички впечаток
- ХАМД - Хамилтонова скала за процена на депресивноста
- ХАМА - Хамилтонова скала за процена на анксиозноста
- БДИ – Бекова скала за процена на депресивноста
- МоКА – Монреалова скала за процена на когнитивно функционирање
- ИГ – Испитувана група
- КГ – Контролна група
- НФ – Неурофидбек
- ТРД –Депресија резистентна на третман
- ВНС - Стимулација на вагусниот нерв
- ЕКТ - Електроконвулзивна терапија
- КБТ - Когнитивно-бихејвиорална терапија
- БАР – Биполарно афективно растројство
- ЦНС – Централен нервен систем
- СЗО – Светска здравствена организација
- ТНФ- α – Тумор-некротизирачки фактор алфа
- ЦРП – Ц-реактивен протеин
- НМДА – Н-метил Д-аспартат рецептор
- фМР – Функционална магнетна резонанца
- ЕКГ – Електрокардиограм
- ЕЕГ - Електроенцефалограм
- ТМС – Транскранијална магнетна стимулација

СОДРЖИНА:

1. ВОВЕД	
- 1.1 Дефиниција на афективните растројства.....	9 стр
- 1.2 МКВ-10 класификација на афективните растројства.....	9 стр
- 1.3 Епидемиологија на афективните растројства.....	10 стр
- 1.4 Патофизиологија и невроанатомија на депресијата.....	11 стр
- 1.5 Депресија: клинички карактеристики и дијагноза.....	12 стр
- 1.6 Облици на третман на депресија.....	12 стр
- 1.7 Неурофидбек метод во третман на афективни растројства.....	13 стр
- 1.8 Депресија резистентна на третман	14 стр
2. ЦЕЛИ	16 стр
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	16 стр
4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	21 стр
5. РЕЗУЛТАТИ	21 стр
- 5.1 Компаративна анализа во однос на демографските и клиничките карактеристики	21 стр
- 5.2 Компаративна анализа според категориите на Бековата скала за депресивност (БДИ).....	24 стр
- 5.3 Компаративна анализа според категориите на МоКА скалата за когнитивна проценка	33 стр
- 5.4 Компаративна анализа според категориите на Хамилтонова скала за процена на анксиозноста (ХАМА).....	36 стр
- 5.5 Компаративна анализа според категориите на Хамилтонова скала за процена на депресивност (ХАМД).....	45 стр
- 5.6 Компаративна анализа според категориите на Скалата за глобален клинички впечаток (ЦГИ).....	55 стр
6. ДИСКУСИЈА	63 стр
7. ЗАКЛУЧОЦИ	76 стр
8. КЛИНИЧКА АПЛИКАТИВНОСТ	78 стр
9. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА	79 стр
10. БИОГРАФИЈА НА АВТОРОТ	89 стр
11. ИЗЈАВИ	90 стр

1. ВОВЕД

Расположението претставува внатрешна постојана емоционална состојба која влијае на однесувањето, на начинот на доживувањето на самиот себе и на доживувањето на околината. Афектот е краткотрајна, моментална состојба, односно надворешна експресија на расположението. Расположението може да биде патолошки снижено (депресивно) или патолошки повишено (хипоманично или манично). Психичката функција – расположение – е најзасегнатата психичка функција при појавата на афективните растројства. Причините како и начинот на кој настануваат споменатите афективни растројства се комплексни и мултифакторски ^[1].

Од биолошките фактори кои придонесуваат за појава на овие растројства би ги издвоиле генетските фактори кои укажуваат дека постои зголемен ризик од заболување доколку во примарното семејство има член којшто боледува од депресија, или процентуално изразено тоа изнесува околу 10-13% ^[2]. Од психосоцијалните фактори би ги издвоиле факторите кои се јавуваат во периодот на раниот психомоторен развој, како и влијанието на стресорите од околината (социјални фактори), при што утврдено е дека стресогените фактори од надворешната средина често ѝ претходат на првата депресивна епизода. Загубата на член од примарното семејство, како и загубата на работното место имаат изразено негативно влијание и придонесуваат на настанувањето на афективните растројства. Исто така, невработените лица три пати почесто пројавуваат депресивни симптоми отколку оние кои се вработени ^[3,4].

1.1 Дефиниција на афективните растројства

Афективните растројства, или попрецизно растројствата на расположението, претставуваат група на психијатриски состојби кои главно се карактеризираат со нарушувања на расположението и афектот ^[2]. Овие растројства значително влијаат на емоционалната состојба на личноста, често предизвикувајќи единствено епизоди на депресија или пак, епизоди на депресија и манија кои често пати се јавуваат наизменично. Од афективните растројства, депресијата е едно од најраспространетите и најинвалидизирачките состојби на глобално ниво ^[5,6]. Овие состојби исто така влијаат на когнитивните функции, однесувањето и на целокупното функционирање и благосостојба на индивидуата. Најчести растројства кои се среќаваат во секојдневната клиничка пракса се: депресивната епизода, рекурентното депресивно растројство, биполарното афективно растројство (БАР), перзистентните растројства на афектот како што се дистимијата и циклотимијата. Основната патофизиологија на јавување на овие растројства во себе вклучува сложени интеракции помеѓу генетските, невробиолошките и еколошките фактори ^[6].

1.2 МКБ-10 класификација на афективните растројства

Меѓународната класификација на болести, десетта ревизија (МКБ-10), ги категоризира афективните нарушувања во групата F30-F39 (Растројства на расположението) ^[7]. Главните категории се:

- **F30** – Манична епизода

- **F31** – Биполарно афективно растројтво
- **F32** – Депресивна епизода
- **F33** – Рекурентно депресивно растројство
- **F34** – Перзистентни нарушувања на расположението
- **F38** – Други нарушувања на расположението
- **F39** – Неспецифично нарушување на расположението

Депресијата, класифицирана под дијагнозите F32 (депресивна епизода) и F33 (рекурентно депресивно растројство), претставува освен здравствен, исто така и сериозен економски товар на глобално ниво. Таа се карактеризира со константно намалено расположение, анхедонија, замор, нарушувања во сонот и когнитивни потешкотии ^[2,5].

1.3 Епидемиологија на афективните растројства

Депресијата е едно од најчестите психијатриски заболувања во денешно време. Според Светската здравствена организација (СЗО), што се однесува до нејзината зачестеност, таа во моментот се наоѓа на четвртото место, а се смета дека во иднина како здравствен проблем ќе биде на второ место и тоа веднаш по кардиоваскуларните заболувања ^[8]. Постојаниот пораст на јавување на афективните растројства претставува сериозен здравствен и општествен проблем. Најновите студии сугерираат дека инциденцијата на појава на афективни растројства е околу 14%, што ги прави едни од најчестите психијатриски растројства. Депресијата како главен претставник од групата на афективни растројства во светски рамки се јавува кај околу 300 милиони луѓе со што претставува глобален здравствен проблем ^[9]. Дополнително, секоја година околу 5% од возрасната популација доживуваат депресивна епизода, којшто факт често пати останува занемарен. Преваленцијата на годишно појавување варира во различни региони во светот и во различни демографски групи, и истата е со највисоки регистрирани вредности во Северна Америка (4,4% од жените и 2,5% од мажите), а најниски во регионот на Западен Пацифик ^[9].

Депресијата се јавува со нееднаква полова застапеност, па така, двојно почесто е присутна кај индивидуите од женски пол, односно кај 20% од жените и 10% од мажите ^[10-17]. Се смета дека депресијата е почеста кај жените поради повеќе различни фактори, како на пример: хормоналните разлики, биолошките специфики како што се бременоста, породувањето, менопаузата, различните психосоцијални стресори помеѓу половите, а исто така и научените модели на однесување кои се резултат на социоекономските услови ^[10]. Епидемиолошките податоци сугерираат дека споменатите социоекономски фактори (како што се вработувањето и финансиската стабилност) имаат различно влијание врз мажите и жените ^[12]. Тоа најмногу се манифестира преку социолошките и културолошките очекувања, како и улогите поврзани со полот во различни културолошки средини кои можат да доведат до зголемен емоционален дистрес и социјален притисок кај жените ^[10-17].

Мажите, од друга страна, пројавуваат склоност да ги потиснуваат депресивните симптоми поради културолошките норми и социјалните улоги во кои се наоѓаат, што, пак, може дополнително да влијае на нивната емоционална вулнерабилност ^[16]. Заради тоа, кај нив наместо манифестирање на класичните симптоми на тага и намалено расположение, често пати се јавуваат симптоми во правец на иритабилност, импулсивност, злоупотреба на

психоактивни супстанции и ризични обрасци на однесување како што е индиректното самоповредувачко однесување. Исто така, стапката на суициди кај мажите е значително повисока поради насилните методи со кои тие се служат при обидите за самоубиство [4]. Разбирањето на овие полови разлики има клучно значење во развивањето на стратегии за третман, како и стратешко планирање на превенцијата на појава на афективните растројства [18].

Депресијата е психијатриско растројство кое може да започне во кое било животно доба. Најчесто таа се јавува околу четириесеттата година од животот (кај околу 50% од пациентите започнува од 20-50-тата година од животот). Епидемиолошките податоци бележат пораст на појава на депресијата кај млади луѓе под 20-годишна возраст, коешто често пати е поврзано со сè позачестената злоупотреба на алкохол и психоактивни супстанции кај таа популација [8].

1.4 Патофизиологија и невроанатомија на депресијата

Депресијата е комплексно психијатриско растројство кое во себе вклучува неврохемиски, структурни и функционални промени во централниот нервен систем (ЦНС) [19-22]. Една од главните теории кои се обидуваат да го објаснат настанувањето на депресијата е моноаминската теорија која сугерира дека депресијата е поврзана со невротрансмитерскиот дизбаланс во ЦНС, а тоа, пред сè, се однесува на серотонинот, норадреналинот и допаминот [23,24]. Овие невротрансмитери имаат главна улога во регулација на расположението, волјата, мотивацијата и когнитивните функции, додека, пак, нивниот дизбаланс може да доведе до појава на депресивни симптоми како што се: анхедонијата, заморот, намалената концентрација и емоционалната нестабилност [23].

Оваа моноаминска теорија е надградена со теориите кои ги сметаат невропластичноста и инфламацијата како паралелни процеси во појавата на афективните растројства [25-27].

Студиите сугерираат дека хроничниот стрес, како и пролонгираната експонираност на кортизол можат да доведат до хипокампадна атрофија и намалување на неврогенезата во регионот на мозокот наречен *girus striatus*. Неколку региони во кората на мозокот се засегнати кај пациенти кои боледуваат од рекурентно депресивно растројство [26]. Хипокампусот е регион од мозокот којшто има намален волумен кај лица кои страдаат од рекурентно депресивно растројство во споредба со здрави индивидуи, а неговата функција се однесува на емоционалната регулација и учествува во високите когнитивни функции. Регионот на префронтален кортекс, кој има улога во донесувањето на одлуки и емоционалната контрола, исто така кај депресивни пациенти има намален волумен и кај него се регистрира намалена активност [26].

Следен регион кој е засегнат и е со зголемена активност кај овие пациенти е амигдалата, регион во кој се регистрираат стравот и тагата. Оваа зголемена активност е одговорна за абнормален одговор на стрес и зголемена инфламација, што се манифестира со зголемени нивоа на проинфламаторните цитокини како интерлеукин 6, Ц-реактивниот протеин (ЦРП) и тумор-некротизирачкиот фактор алфа (ТНФ- α) [28]. Друга теорија, која е прилично актуелна, е теоријата за глутаматна дизрегулација на која се базираат новите

истражувања за ефикасноста на кетаминот кој е Н-метил Д-аспартат рецептор (НМДА) рецепторски антагонист и кој се употребува како лек со брза антидепресивна ефикасност. Со тоа се потврдува важноста на балансот помеѓу екситаторната и инхибиторната невротрансмитерска ефикасност во мозокот [29].

Овие патофизиолошки и невроанатомски промени се важни за донесувањето на одлуката за начинот на третман, односно отпочнување со медикаментозен третман, психотераписки облик на третман, или, пак, техники на невромодулација (транскранијалната магнетна стимулација (ТМС), стимулација на вагусниот нерв или неурофидбек) [2,18].

1.5 Депресија: клинички карактеристики и дијагноза

Афективните растројства се од важно социјално и медицинско значење поради нивната голема распространетост, поради значајното субјективно страдање и онеспособеност кои ги следат, како и поради присуството на висок ризик за самоубиство [1,4]. Депресијата како главен претставник на групата афективни растројства претставува растројство кое го карактеризира постојано чувство на тага, намалено расположение, чувство на безнадежност, безволност и губење интерес за секојдневните активности [2]. Основните симптоми на ова растројство вклучуваат:

- Депресивно расположение
- Губење интерес или задоволство во активностите (анхедонија)
- Замор или губење на енергија
- Значително губење или зголемување на тежината
- Несоница или прекумерна поспаност
- Психомоторна агитација или ретардација
- Чувства на безвредност или прекумерна вина
- Намалена способност за концентрација
- Повторливи мисли за смрт или самоубиство

За да се постави дијагнозата – депресија, потребно е присуство на најмалку пет од овие симптоми во текот на временски период од најмалку две недели, а исто така потребно е да постои значително нарушување на секојдневното функционирање [7].

1.6 Облици на третман на депресија

Постојат многу различни облици на третман на депресијата. Со оглед на тоа дека начинот на нејзино појавување е комплексен и мултифакторски, се разбира и дека самиот третман исто така е комплексен. Комплексниот пристап кон третманот на депресијата во себе вклучува фармакотерапија, психотерапија и модификации на животниот стил [30-32]. Што се однесува до психофармаколошкиот пристап, најчесто се употребуваат антидепресивни лекови, а од нив во секојдневната употреба најзастапени се следните:

- Селективни серотонински риаптејк инхибитори (ССРИ) (на пр. флуоксетин, сертралин, пароксетин, есциталопрам);
- Серотонински и норадреналински риаптејк инхибитори (СНРИ) (на пр. венлафаксин, дулоксетин);
- Трициклични антидепресиви (на пр. амитриптилин);
- Атипични антидепресиви (на пр. миртазапин, бупропион).

Антидепресивните лекови сè уште се „златен стандард“ во третманот на депресијата и се едни од најпрепишуваните лекови во светот ^[33,34]. Но и покрај нивната докажана ефикасност, сепак одреден број пациенти имаат потреба од невромодулаторен вид на третман како дополнување на веќе отпочнатиот медикаментозен третман. Тоа често пати се однесува на оние пациенти кај кои не се постигнал потполн антидепресивен ефект, се појавиле несакани ефекти од медикаментозниот третман или, пак, почетокот на антидепресивниот ефект траел премногу долго ^[35-37].

Поради тоа, потребно е да се пристапи кон холистички пристап во третманот на овие растројства кој во себе ќе вклучи и интегрира различни облици на третман. Најчесто употребуваните психотерапевтски интервенции се: когнитивно-бихејвиорална терапија (КБТ), интерперсонална психотерапија, системска семејна психотерапија и психодинамска психотерапија ^[30]. Модификациите на животниот стил, како што се физичката активност, техники на правилно дишење, медитација, јога, балансираната исхрана и доволниот сон, исто така играат клучна улога во менаџментот на депресијата. Овие промени во секојдневното функционирање влијаат во подобрување на квалитетот на живот ^[38-40].

Наведените нефармаколошки и персонализирани облици на третман можат значително да ја подобрат мозочната функција, да го зголемат расположението и да го подобрат целокупното функционирање на индивидуата ^[38]. Антидепресивните ефекти кај лицата кои редовно вежбаат и имаат зголемена физичка активност се смета дека се должат на покачените нивоа на ендорфини и невропластичните ефекти кои се поттигнуваат како резултат на намалената активност на кортизолот. Квалитетната исхрана е еден аспект на дополнителен тип на третман за кој сè повеќе се истражува како дополнување на медикаментозниот третман. Медитеранската исхрана, која е богата со омега 3 киселини, антиоксиданси и диетални влакна, се поврзува со понизок ризик за појава на депресија ^[41,42].

1.7 Неурофидбек метод во третман на афективни растројства

Во групата на невромодулаторни облици на третман спаѓаат транскранијалната магнетна стимулација (ТМС), електроконвулзивната терапија (ЕКТ), стимулацијата на вагусниот нерв и биофидбек/неурофидбек методот ^[43]. Биофидбек е процес кој му овозможува на поединецот да научи да ја промени физиолошката активност со цел подобрување на здравјето и одредени функции во зависност од видот на процесот. Прецизни инструменти ги мерат физиолошките активности на телото, како што се: мозочните бранови, функцијата на срцето преку електрокардиограм (ЕКГ), мускулната активност, температурата на кожата, биоспроводливоста на кожата, дишењето итн. Овие инструменти брзо и прецизно му даваат повратна информација на корисникот за состојбата во реално време. Презентацијата на овие информации често пати е во спрега со промени во

мислењето, емоциите и однесувањето со што се поддржува посакуваната физиолошка промена. Целта е со тек на времето овие промени да се одржуваат и да останат трајни без примена на инструментот ^[44].

Неурофидбек (НФ) или попознат како ЕЕГ-биофидбек е неинвазивна техника која им помага на лицата да ја регулираат својата мозочна активност. Таа е базирана врз принципот на невропластичност со што му дозволува на мозокот да направи одредена невронална реорганизација со формирање на нови невронални врски или конекции. Неурофидбекот користи ЕЕГ мониторинг во реално време овозможувајќи им на лицата визуелен и аудитивен фидбек за нивната мозочна активност, со што им помага да научат да ги модификуваат дисфункционалните конекции кои се поврзани со депресија ^[45,46]. Пациентите кои страдаат од афективни растројства често пати имаат абнормална и асиметрична мозочна бранова активност, особено во регионот на префронталниот кортекс кој е одговорен за регулација на расположението и емоциите. Кај овие пациенти, се регистрираат следните ЕЕГ феномени: пораст на бавната бранова активност (алфа- и тета-бранови) во левиот фронтален лобус, што е поврзано со намалена волја и мотивација, редукација на бета-мозочна активност во фронталниот кортекс, што се поврзува со когнитивен дефицит и намалена способност за фокусирање на вниманието и асиметрична активност во префронталниот кортекс, која е асоцирана со депресивни симптоми.

Со помош на неурофидбек методот или неурофидбек тренингот се постигнува балансирање на мозочната бранова активност, се подобрува когнитивната функција и способноста за фокусирање и се поддржува саморегулацијата на емоционалниот стрес. Постојат неколку различни типови на неурофидбек третмани кои се употребуваат во светот и кај нас ^[47], и тоа:

-Алфа - тета тренинг – кој има за цел да ја зголеми алфа-мозочната активност (8-12 Hz) и да постигне релаксација, а да ја намали тета-мозочната активност (4-7 Hz) и да постигне емоционална стабилност,

-Тренинг за фронтална асиметрија – кој има за цел да постигне баланс на мозочната активност која се регистрира во фронталните ЕЕГ одводи, како и се фокусира на зголемување на левата фронтална активност која се поврзува со позитивните емоции. Исто така, има за цел да ја намали мозочната хиперактивност во десниот фронтален лобус која се поврзува со негативните емоции,

- Бета / сензомоторен тренинг - кој има за цел да ја зголеми бета-мозочната активност (13-30 Hz) со што се постигнува подобрување на когнитивната функција, и

-Неурофидбек со ниска резолуција - кој има за цел да ги активира длабоките структури во мозокот како што се амигдалата, предниот цингуларен кортекс и хипокампусот.

Овие различни типови на третман се употребуваат кај повеќе видови психијатриски растројства, а се разбира имаат примена и во третманот на пациенти со афективни растројства ^[48].

1.8 Депресија резистентна на третман

Депресијата резистентна на третман (ТРД) е поттип на големото депресивно растројство кој не реагира на најмалку две различни класи на антидепресиви, земени во

соодветни дози и времетраење. Се проценува дека 30% од пациентите со депресија развиваат ТРД, што претставува значителен предизвик во психијатриската пракса ^[49,50].

Фактори на ризик за појава на депресија резистентна на третман се:

- Хроничен стрес и траума во раното детство,
- Коморбидни анксиозни, или нарушувања во структурата на личноста,
- Коморбидна злоупотреба на супстанции,
- Генетска предиспозиција,
- Невробиолошки абнормалности, вклучително и дизрегулација на невротрансмитери.

Со оглед на тоа што самата појава на овој тип депресија е комплексна, потребно е и нејзиниот третман да биде комплексен и сеопфатен ^[50,51]. Од фармаколошките стратегии за нејзин третман би ги набројале: промена на антидепресив од една класа во друга класа, аугментациска терапија со литиум или атипични антипсихотици како дополнување на основната терапија, или комбинирана терапија со повеќе антидепресиви со различен механизам на дејство ^[52-57]. Од нефармаколошките стратегии за третман на ТРД, се издвојуваат следните: електроконвулзивна терапија (ЕКТ) – високо ефикасна кај тежок облик на ТРД, транскранијална магнетна стимулација (ТМС), неурофидбек/биофидбек третман, стимулација на вагусниот нерв (ВНС), длабока мозочна стимулација – експериментален пристап за тешки форми на ТРД ^[58-61]. Третмани во експериментална фаза или третмани кои се на самиот почеток во нивната секојдневна употреба се оние со псилоцибин, со тироидни хормони, канабиноиди, азотен моноксид, кетаминска инфузиона терапија којашто претставува нов, брзоделувачки антидепресивен третман ^[62-76].

Но, и покрај големиот спектар на антидепресивни лекови со различен механизам на дејство, сепак, голем број студии сугерираат дека дури 1/3 од пациентите третирани со антидепресивни лекови (околу 30%) остануваат резистентни на третманот, што претставува сериозен недостаток ^[51]. Како друг дополнителен недостаток на медикаментозниот третман е и одложениот почеток на дејство на лекот, односно почетокот на првиот антидепресивен ефект е по 2 до 3 недели од почетокот на третманот. Заради тоа, се јавува потребата од дополнителни невромодулаторни форми на третман на афективните растројства со кои би се коригирале дел од недостатоците на актуелните облици на третман ^[49].

Големиот процент на пациенти кај кои, и покрај фармаколошкиот третман со антидепресивни лекови не се постигнал потполн терапевски ефект, одложениот почеток на дејство на антидепресивните лекови, како и повторната појава на депресија или релапс на состојбата, претставуваа мотив за нашето истражување.

2. ЦЕЛИ

Главната цел на оваа студија беше да се проследи ефикасноста на комбинираниот третман на медикаментозната терапија заедно со неурофидбек методот при третманот на афективни растројства кај возрасни индивидуи.

Од главната цел произлегуваат потцелите на ова истражување:

- да се проследат разликите во намалување на депресивната симптоматологија помеѓу испитуваната и контролната група, односно помеѓу комбинираниот третман на антидепресивна и терапија со неурофидбек метод наспроти монотерапијата со антидепресивни лекови;
- да се направи корелација помеѓу изразеноста на клиничката слика на депресивноста наспроти ефикасноста на антидепресивниот третман;
- да се намали процентот на пациенти кои боледуваат од афективни растројства кај кои не се постигнал потполн терапевтски ефект, односно не се постигнала ремисија;
- да се намали процентот на пациенти кај кои во периодот на следење повторно ќе се јави депресивна симптоматологија, или ќе дојде до релапс на состојбата.

Од споменатите цели произлегува и **хипотезата**, која гласи:

Третманот на афективни растројства кај возрасни индивидуи со неурофидбек-методот го забрзува антидепресивниот ефект на ССРИ, СНРИ и НАсСА лековите и го намалува процентот на пациенти кај кои не се постигнал потполн терапевтски ефект.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Оваа проспективна рандомизирана студија се изведуваше во амбулантски услови во Кабинетот за неурофидбек метод со ЕЕГ при Универзитетската клиника за психијатрија во Скопје. Во неа беа вклучени испитаници на возраст од 18 до 65 години, од машки и женски пол, со претходно дијагностицирано афективно растројство вклучувајќи ги следните дијагнози: F32 - депресивна епизода, F33 - рекурентно депресивно растројство и F34 - перзистентно растројство на афектот, според строго утврдени критериуми од Меѓународната класификација на болестите, десетта ревизија (МКБ-10). Студијата опфати вкупно 100 испитаници со дијагностицирано афективно растројство кои беа поделени во две групи. Во првата група, која беше означена како контролна група (КГ), беа вклучени 50 испитаници кои беа третирани со антидепресивни медикаменти од групите на ССРИ, СНРИ и НАсСА како монотерапија. Во втората, испитувана група (ИГ), беа вклучени исто така 50 испитаници кои, покрај третманот со ССРИ, СНРИ и НАсСА антидепресиви, дополнително беа третирани со неурофидбек методот.

Критериуми за вклучување во студијата беа:

- испитаниците да се на возраст помеѓу 18 и 65 години,
- да имаат дијагностицирано афективно растројство според строго утврдени критериуми од МКБ-10 со следните шифри: F32 - депресивна епизода, F33 - рекурентно депресивно растројство и F34 - перзистентно растројство на афектот,
- да имаат потпишано информирана согласност.

Критериуми за исклучување од студијата беа:

- пациенти на возраст под 18 години и над 65 години,
- бремени жени и жени кои дојат,
- пациенти кај кои е дијагностицирано растројство (F32.3 и F33.3), односно се психотични и имаат нарушено тестирање на објективна реалност,
- пациенти со претходно дијагностицирана епилепсија,
- пациенти со претходно дијагностициран когнитивен дефицит.

На сите испитаници им беше објаснет дизајнот на истражувањето и тие потпишаа информирана согласност за учество, со што потврдија дека нивните податоци може да се користат во научноистражувачки цели.

Во тек на истражувањето се користеа следниве психодијагностички инструменти:

- психијатриско интервју,
- краток неструктуриран социо-демографски прашалник,
- ЦГИ - скала за глобален клинички впечаток,
- ХАМД - Хамилтонова скала за процена на депресивноста,
- ХАМА - Хамилтонова скала за процена на анксиозноста,
- БДИ - Бекова скала за депресија
- МоКА – Монреалова скала за когнитивна проценка ^[77-87].

Веднаш по вклучувањето во студијата, на сите испитаници им беше направено психијатриско интервју и тие пополнија краток неструктуриран социо-демографски прашалник. За време на првиот преглед, нивните афективни симптоми беа квантифицирани со скалите за процена на афективните симптоми кои ги пополнуваше испитувачот. Првиот контролен преглед беше извршен две недели од почетокот на третманот, додека следните контролни прегледи беа изведувани на секои четири недели, при што на секоја контрола се вршеше евалуација на скоровите од скалите за процена. Овие прегледи и внесувања на резултатите се изведуваа на секои 4 недели во времетраење од шест месеци, односно сè додека траеше истражувањето. Првиот контролен преглед, кој беше изведен 2 недели од почетокот на истражувањето, имаше за цел да ги утврди првичните ефекти од третманот и да утврди евентуално постоење на разлики во добиените резултати, односно дали постои разлика во појава на првичните антидепресивни ефекти помеѓу двете групи испитаници.

Скалите за проценка спаѓаат во групата на психодијагностички инструменти и тие имаат за цел да ги квантифицираат и нумерички да ги претстават депресивните, когнитивните и анксиозните симптоми. Најголем дел од скалите за проценка кои се користеа во нашето истражување ги квантифицираа депресивните симптоми (ХАМД, БДИ, ЦГИ), додека ХАМА скалата се употребуваше за процена на анксиозните симптоми кои

често пати се јавуваат кај пациентите со афективни растројства. МоКА скалата за когнитивна проценка ја користевме за проценка на нивото на когнитивно функционирање кое кај пациентите кои страдаат од афективно растројство во голем процент е засегнато. Оваа скала, за разлика од останатите скали за проценка, се користеше вкупно 2 пати - на почетокот на третманот и на крајот од третманот, односно 6 месеци од почетокот на истражувањето ^[84-86].

Скалата за глобален клинички впечаток (ЦГИ) се користи за процена на глобалниот клинички впечаток кој го дава пациентот при прегледот. Оваа скала овозможува кратка стандардизирана процена на глобалното функционирање на пациентот пред и по завршување на третманот. Таа има примена за процена на глобалното функционирање кај речиси сите психијатриски растројства, а во нашата студија беше користена за процена на афективните симптоми. ЦГИ скалата се состои од четири дела, и тоа: тежина на болест, општо подобрување, тераписки ефект и несакани дејства. Во делот *тежина на болест* се добиваат скорови, почнувајќи од 1 (кој покажува дека пациентот не е болен) па сè до 7 (пациентот е исклучително тешко болен). Во делот *општо или вкупно подобрување* се врши проценка на промените од почетокот на третманот на скала од 1 (изразено подобрување) до 6 (изразено влошување). Во третиот дел кој се однесува на терапискиот ефект резултатите се мерат од 1 (влошување) до 5 (изразено поволен тераписки ефект). Резултатите од секој одделен дел кои се оценуваат со скор од 0 до 7 се собираат и вкупниот скор се евидентира на интервал од четири недели, при што се прави споредбена проценка ^[87]. ЦГИ скалата, и покрај својата едноставност, има широка примена во секојдневната клиничка пракса.

Хамилтонова скала за процена на изразеност на депресивноста (ХАМД) се користи за квантифицирање на депресивните симптоми со мерење на различни аспекти од секојдневното функционирање. Оваа скала се употребува и во клиничка пракса, а исто така има своја примена и во клиничките истражувања. Таа се состои од 17 прашања и секое прашање се оценува со скор од 0 до 4 во зависност од изразеноста на симптомите. Скор 0 означува дека не постојат симптоми, скор 1 дека симптомите се слабо изразени, скор 2 дека симптомите се умерено изразени, скор 3 силно изразени и скор 4 многу силно изразени. Дизајнирана е да мери различни димензии на депресивноста како што се: расположение, чувство на вина, несоница, агитираност, анксиозност, губење телесна тежина и соматски потешкотии. Изразеноста на симптоматологијата се мери во следните граници: 0-7 нормален резултат, 8-13 блага депресија, 14-18 умерена депресија, 19-22 тешка депресија, и ≥ 23 многу тешка депресија. На крајот на секој психијатриски преглед се собираат бодовите од седумнаесетте прашања и при секој следен преглед се прави споредба на добиените резултати ^[79-81]. ХАМД скалата е сензитивна на промените кои се јавуваат во текот на истражувањето заради што таа претставува многу корисна алатка за мерење на прогресот на третманот.

Хамилтоновата скала за процена на анксиозноста (ХАМА) се користи за квантифицирање на изразеноста на анксиозните симптоми кои многу често се јавуваат заедно со депресивните симптоми. Таа се состои од 14 прашања и секое прашање се оценува со скор од 0 до 4. Скор 0 означува дека не постојат симптоми, скор 1 дека симптомите се слабо изразени, скор 2 симптомите се умерено изразени, скор 3 силно изразени и скор 4 многу силно изразени симптоми. Оваа скала ја пополнува испитувачот, и со неа се врши процена на психолошките и соматските симптоми на анксиозноста. Резултатите се движат во опсег од 0 до 56, а нивната интерпретација е следна: скор < 17 блага анксиозност, 18-24

умерена анксиозност, 25-30 умерена до тешка анксиозност, и ≥ 30 тешка анксиозност. На крајот на секој преглед се врши вкупен збир на добиените резултати и тие се споредуваат при секој следен преглед кој се извршуваше секои 4 недели кај нашите испитаници ^[82,83].

Бековата скала за депресија (БДИ) се користи за квантифицирање на депресивните симптоми со мерење на различни аспекти од секојдневното субјективно функционирање. Таа се состои од 21 прашање и секое прашање се оценува со скор од 0 до 3 во зависност од изразеноста на симптомите, а нивниот опсег се движи од 0 до 63. Резултатите кои се движат од 0-13 укажуваат на минимална депресија, од 14-19 блага депресија, 20-28 умерена депресија, и од 29-63 тешка депресија. На крајот на секој психијатриски преглед кој се изведува, се собираат бодовите од сите 21 прашање и при секој следен преглед се прави споредба на добиените резултати ^[77]. Во оваа скала за проценка се мери и сопствената перцепција на депресивните симптоми што е важно за правење на иницијална проценка и следење на процесот на третман.

Монтреаловата скала за когнитивна проценка (МоКА) се користи за брза проценка на почетни стадиуми на когнитивен дефицит или деменција со ран почеток. Таа регистрира различни когнитивни домени, и тоа: внимание и концентрација, егзекутивни функции, меморија, јазични способности, концептуално размислување и ориентација. Оваа скала се состои од 30 прашања на кои се добива максимален скор од 30. Доколку испитаникот добие 26 и повеќе од 26 поени се смета за нормален резултат или нормална когниција, а резултат под 26 се смета за абнормален. Времето потребно за пополнување на оваа скала е околу 10 минути, а се смета дека оваа скала има супериорна сензитивност и специфичност заради што често пати се употребува при научно-истражувачката работа ^[84-86].

Двете групи испитаници беа следени во период од шест месеци, по што ги анализиравме добиените резултати од нашето истражување. На почетокот на истражувањето, покрај психијатрискиот преглед, беа пополнувани скалите за проценка и дојдовме до почетно квантифицирање на депресивните, анксиозните симптоми како и нивото на когнитивно функционирање. Во споменатиот временски период, состојбата на испитаниците од двете групи се евалуираше вкупно шест пати, и тоа првиот контролен преглед се изврши 2 недели од почетокот на третманот, а потоа следните прегледи се правеа на секои 4 недели сè до крајот на истражувањето. Тоа овозможи да се направи споредба на ефикасноста на неурофидбек методот како дополнување на медикаментозната терапија наспроти монотерапијата со антидепресивни лекови. Месечната евалуација на скалите и стандардизираните прашалници како и нивното пополнување го изведуваа испитувачите при секој контролен преглед.

Неурофидбек процедурата се базира на принципот на „физиолошко огледало“, односно пациентот има можност да ги следи промените на својата состојба кои се манифестираат преку промени на различни физиолошки процеси во централниот нервен систем. Споменатите промени на физиолошките процеси се случуваат во реално време и пациентот со употребата на овој апарат активно учествува во промена на мозочната активност преку промени во ЕЕГ кривата. Овој метод на ЕЕГ- саморегулација има широк спектар на употреба кај пациенти од различни возрастни групи и кај повеќе видови психијатриски растројства ^[88].

Апаратот којшто се користеше за третман на пациентите е произведен од компанијата Медиком МТД од Таганрог, Русија. Се работи за модел на апарат „Енцефалан

ЕЕГР 19/26”, кој работи на софтверот наречен Rehasog. Овој софтвер се користи за функционална биоконтрола и различни форми на биофидбек третмани во зависност од видот на растројството за кое станува збор. Апаратот се состои од неколку составни елементи, и тоа: ЕЕГ капа со електроди, самиот апарат со ЕЕГ рекордер, кабли за поврзување со персонален компјутер, 2 монитора и акустичен систем. Мониторот за пациентот служи за прикажување на аудио-визуелниот фидбек, додека мониторот за испитувачот служи за контрола на курсот и текот на третманот.

Софтверот Rehasog во себе содржи листа на процедури во кои се состојат повеќе различни сценарија кои се користат при секој тренинг или третман. Едно сценарио се состои од различни стадиуми на третман, како што се инструкции, тренинг и фаза на одмор. Повторувањето на овие сценарија овозможува да се автоматизира процесот на процедурата која се изведува. Сите неопходни упатства кои се наменети за пациентот се прикажуваат на неговиот монитор во форма на текст и преку системот на звучници тој добива аудио и видео инструкции. Во апаратот има голема датотека на слики, звуци, слајдови, видео- клипови и видео-игри со можност за нивно дополнување и промена. Сите извршени процедури може да бидат снимени и зачувани во база на податоци со добиени резултати од секој тренинг на секој пациент соодветно.

Пациентите од ИГ беа третирани вкупно 10 пати во кабинетот за неурофидбек во просториите на Универзитетската клиника за психијатрија. Пациентите доаѓаа на претходно закажани третмани од 2 до 3 пати неделно во договор со медицинскиот персонал одговорен за кабинетот. Секој неурофидбек тренинг беше во времетраење од 25 минути од кои 10 минути подготовка, а 15 минути траеше секој тренинг. Подготовката се состоеше од почетно објаснување на содржината на конкретниот дневен третман, потоа поставување на ЕЕГ капата и овозможување на соодветни услови за изведување на тренингот. Сите испитаници беа третирани според стандардизиран протокол за алфа/тета тренинг, при што испитувачите го поставуваа прагот (threshold) на тежина на тренингот со што им се овозможи адекватна тежина на тренинг на испитаниците. Ова е важно бидејќи самиот неурофидбек тренинг доколку е „премногу лесен”, односно прагот е поставен многу ниско, тогаш испитаникот нема да биде во можност да направи промени во својата мозочна активност. Доколку, пак, прагот биде поставен „премногу високо”, испитаникот нема да може да ја постигне посакуваната фреквенција на мозочна активност и нема да може да продолжи со софтверскиот програм.

Исто толку важна е и психолошката поддршка која им се дава на испитаниците со што дополнително се стимулираат да ги земаат редовно препишаните антидепресивни лекови, и на тој начин се подобрува комплијансата (compliance) или се намалува процентот на испитаници кои самоиницијативно ја прекинуваат медикаментозната терапија. Испитувачите за секој испитаник водат дневник во кој се заведуваат посетите и типот на тренинг со цел да се води евиденција за бројот на тренинзи и за текот на лекувањето. По завршувањето на првата половина од неурофидбек третманот, односно 2 недели од почетокот на третманот, беа пополнувани психодијагностичките инструменти со цел да се утврди евентуално постоење на првични позитивни ефекти од неурофидбек третманот како дополнување на медикаментозниот психофармаколошки третман.

4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS for Windows 23.0. Kolmogorv и Shapiro Wilk-ов тестови беа користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички. Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности.

За споредување на испитуваната и контролна група во однос на демографските и клинички карактеристики, и во однос на вкупниот резултат од Бековата скала (БДИ), ХАМА скалата, МоКА скалата, ХАМД и ЦГИ скалата беа користени непараметарски тестови (Pearson Chi-square и Fisher-ов exact test) и параметарски тест (t-test for independent samples).

Тестирањето на разликите во вкупниот резултат на Бековата скала, ХАМА скалата, МоКА скалата, ХАМД скалата и ЦГИ скалата меѓу прв и втор преглед во групите беше направено со параметарскиот t-test for dependent samples. Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0,05$.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1 Компаративна анализа на демографските и клиничките карактеристики

Пациентите од испитуваната и контролна група беа хомогени во однос на полот, односно разликата беше статистичка несигнификантна во половата структура на двете групи ($p=0,84$) (табела 1).

Во двете групи почесто беа застапени женски пациенти (52% и 54%, соодветно во испитуваната и контролната група) (табела 1).

Табела 1. Дистрибуција на пациентите според пол – ИГ и КГ

Пол	групи			p-level
	n	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
машки	47	24 (48%)	23 (46%)	$X^2=0,04$ $p=0,84$
женски	53	26 (52%)	27 (54%)	

X^2 (Pearson Chi-square)

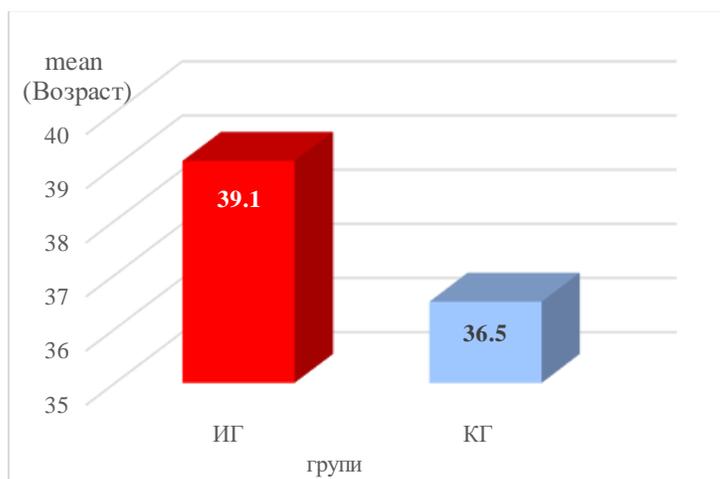
Пациентите беа на возраст постари од 18 години, со доминантна застапеност на возрастната група од 45-64 години (43%), следено со пациенти на возраст од 18-35 години, 35-44 години и на 65-годишна возраст и постари (27%, 26%, 4%, соодветно).

Пациентите третирани со антидепресиви и со neurofeedback методата не се разликуваа сигнификантно во однос на возраста (39.1 ± 12.5 vs 36.5 ± 11.8 , $p=0.3$). (табела 2, слика 1)

Табела 2. Возраст на пациентите – ИГ и КГ

Возраст (години)	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	39.1 ± 12.5	36.5 ± 11.8	t=1.64
min- max	21 – 50	19 – 50	p=0.3

t(Student t-test)



Графикон 1. Графички приказ на просечна возраст – ИГ и КГ

Пациентите од ИГ поретко од пациентите од КГ имаа оформено само основно образование (1% наспроти 16%), а почесто имаа средно образование (58% наспроти 50%) и високо образование (40% наспроти 34%). На ниво на гранична статистичка сигнификантност беше разликата во степенот на завршено образование помеѓу пациентите од двете групи ($p=0,05$) (табела 3).

Табела 3. Дистрибуција на пациентите според степен на образование – ИГ и КГ

Образование		групи		p-level
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
основно	9	1 (2%)	8 (16%)	$X^2=5,98$ $p=0,05$
средно	54	29 (58%)	25 (50%)	
високо	37	20 (40%)	17 (34%)	

X^2 (Pearson Chi-square)

Должината на траење на болеста не се разликуваше сигнификантно во зависност од тежината на болеста ($p=0,68$). Болеста во двете групи најчесто почнала пред 5 години или пократко (46% и 52%, соодветно во испитуваната и контролната група) (табела 4).

Табела 4. Дистрибуција на пациентите според времетраење на болеста – ИГ и КГ

Години од почеток на болеста	групи			p-level
	n	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
≤5	49	23 (46%)	26 (52%)	X ² =0,76 p=0,68
5 – 10	21	10 (20%)	11 (22%)	
≥10	30	17 (34%)	13 (26%)	

X² (Pearson Chi-square)

Во табела 5 прикажана е дистрибуцијата на пациентите од двете групи во однос на актуелниот третман.

Табела 5. Дистрибуција на пациентите во однос на терапијата – ИГ и КГ

Актуелен третман	групи		
	n	ИГ (n=50)	КГ (n=50)
ССРИ – escitalopram	22	12 (24%)	10 (20%)
ССРИ – sertraline	15	8 (16%)	7 (14%)
ССРИ – paroxetine	12	6 (12%)	6 (12%)
ССРИ – fluoxetine	3	1 (2%)	2 (4%)
СНРИ – venlafaxine	12	6 (12%)	6 (12%)
СНРИ – duloxetine	28	14 (28%)	14 (28%)
HaCCa - Mirtazapine	8	3 (6%)	5 (10%)

Рекурентното депресивно растројство беше најчестиот тип на дијагноза во двете групи (74% и 60%, соодветно во испитуваната и контролната група) (табела 6).

Табела 6. Дистрибуција на пациентите според тип на дијагноза – ИГ и КГ

Дијагноза	групи		
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)
Депресивна епизода	27	10 (20%)	17 (34%)
Рекурентно депресивно растројство	67	37 (74%)	30 (60%)

Перзистентни растројства на расположението	6	3 (6%)	3 (6%)
--	---	--------	--------

5.2 Компаративна анализа според категориите на Бековата скала за депресија

Бековата скала за депресија (БДИ) на првиот преглед, односно на почетокот на антидепресивниот третман имаше просечен скор од $18,88 \pm 5,8$ во ИГ, а $21,0 \pm 8,7$ во КГ, без статистичка сигнификантна разлика ($p=0,15$) (табела 7).

Табела 7. Вкупен скор на Бековата скала за депресија на прв преглед – ИГ и КГ

БДИ 1	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$18,88 \pm 5,8$	$21,0 \pm 8,7$	t=1,44
min- max	7 – 40	3 – 50	p=0,15

t(Student t-test); X^2 (Pearson Chi-square)

Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на Бековата скала, на почетокот на лекувањето пациентите од испитуваната и контролната група најчесто имаа лесна депресивна епизода (44% наспроти 40%), по што следуваа пациентите со умерена депресивна епизода (40% наспроти 32%).

Статистички несигнификантна беше разликата помеѓу пациентите од двете групи во однос на постоење минимална депресивност, лесна, умерена и тешка депресивна епизода ($p=0,335$) (табела 8).

Табела 8. Дистрибуција на пациентите според категориите на Бековата скала на прв преглед – ИГ и КГ

БДИ 1	групи			p-level
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
минимална депресивност	13	6 (12%)	7 (14%)	$X^2=3,34$ p=0,335
лесна депресивна епизода	42	22 (44%)	20 (40%)	
умерена депресивна епизода	36	20 (40%)	16 (32%)	
тешка депресивна епизода	9	2 (4%)	7 (14%)	

X^2 (Pearson Chi-square)

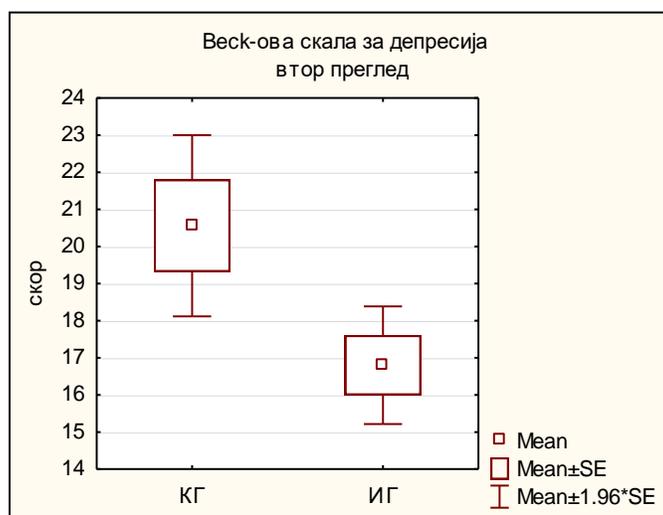
Просечниот скор на Бековата скала за депресија на вториот преглед изнесуваше $16,80 \pm 5,7$ во ИГ, а $20,56 \pm 8,8$ во КГ. Разликата од просечни $3,76$ скорa беше статистички сигнификантна, за $p=0,013$. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата во споредба со пациентите третирани само со антидепресиви (табела 9, графикон 2).

Табела 9. Вкупен скор на Бековата скала за депресија на втор преглед – ИГ и КГ

БДИ 2	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean ±SD	16,80 ± 5,7	20,56 ± 8,8	t=2,53
min- max	6 – 36	3 – 50	*p=0,013

t(Student t-test

*sig p<0,05



Графикон 2. Приказ на просечен вкупен Беков скор на втор преглед – ИГ и КГ

На вториот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на Бековата скала, кај пациентите од испитуваната група почесто отколку кај пациентите од контролната група беше регистрирана минимална депресивност и лесна депресивна епизода (24% наспроти 18% и 46% наспроти 36%), а поретко умерена и тешка депресивна епизода (26% наспроти 32% и 4% наспроти 14%.) (табела 10).

Овие опишани разлики помеѓу двете групи не беа статистички сигнификантни (p=0,25) (табела 10).

Табела 10. Дистрибуција на пациентите според категориите на Бековата скала на втор преглед – ИГ и КГ

БДИ 2	групи			p-level
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
минимална депресивност	21	12 (24%)	9 (18%)	X ² =4,1 p=0,25
лесна депресивна епизода	41	23 (46%)	18 (36%)	
умерена депресивна епизода	29	13 (26%)	16 (32%)	
тешка депресивна епизода	9	2 (4%)	7 (14%)	

X² (Pearson Chi-square)

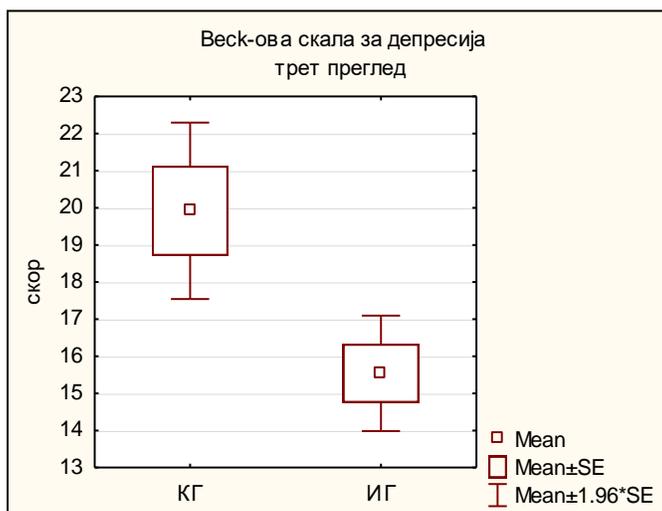
Резултатот од Бековата скала за депресија на третиот преглед беше сигнификантно понизок во групата третирана медикаментозно и со неурофидбек методот во споредба со групата третирана само со антидепресиви ($p=0,0032$). Во ИГ, просечниот скор на оваа скала беше $15,54 \pm 5,6$, а во КГ $19,92 \pm 8,6$ (табела 11, графикон 3).

Табела 11. Вкупен скор на Бековата скала за депресија на трет преглед – ИГ и КГ

БДИ 3	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$15,54 \pm 5,6$	$19,92 \pm 8,6$	t=3,02
min- max	6 – 34	2 – 49	***p=0,0032

t(Student t-test)

** sig $p < 0,01$



Графикон 3. Приказ на просечен вкупен Беков скор на трет преглед – ИГ и КГ

Според категоризацијата на вкупниот резултат на Бековата скала, на третиот преглед минимална депресивност беше регистрирана незначајно почесто кај пациентите од ИГ (32% наспроти 22%), лесна депресивна епизода исто така незначајно почесто кај пациентите од ИГ (42% наспроти 36%), додека умерена депресивна и тешка депресивна епизода незначајно почесто кај пациентите од КГ (28% наспроти 22% и 14% наспроти 4%) ($p=0,23$) (табела 12).

Табела 12. Дистрибуција на пациентите според категориите на Бековата скала на трет преглед – ИГ и КГ

БДИ 3	групи			p-level
		ИГ (n =50)	КГ (n=50)	
минимална депресивност	27	16 (32%)	11 (22%)	X ² =4,3 p=0,23
лесна депресивна епизода	39	21 (42%)	18 (36%)	
умерена депресивна епизода	25	11 (22%)	14 (28%)	
тешка депресивна епизода	9	2 (4%)	7 (14%)	

X² (Pearson Chi-square)

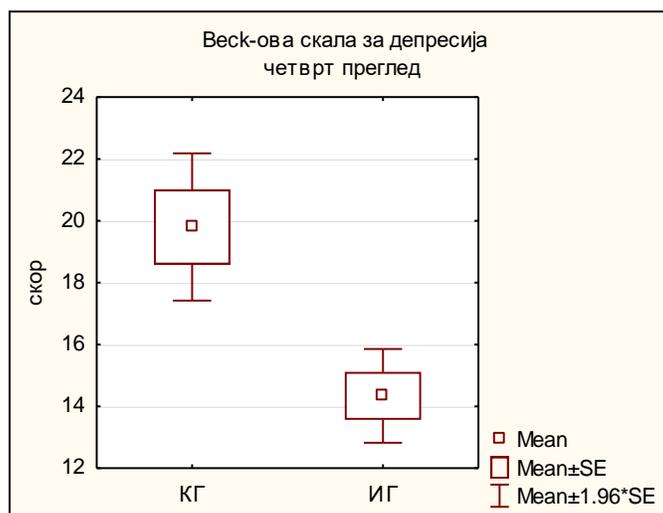
На четвртиот преглед, просечниот скор на Бековата скала на депресија беше $14,34 \pm 5,5$ во ИГ, а $19,80 \pm 8,6$ во КГ; разликата од просечни $5,46$ скова беше статистички сигнификантна, за $p=0,00026$. Сигнификантно понизок скор на скалата имаа пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот (табела 13, графикон 4).

Табела 13. Вкупен скор на Бековата скала за депресија на четврти преглед ИГ и КГ

БДИ 4	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$14,34 \pm 5,5$	$19,80 \pm 8,6$	t=3,8
min- max	4 – 31	2 – 48	***p=0,00026

t(Student t-test)

***sig p<0.0001



Графикон 4. Приказ на просечен вкупен Беков скор на четврти преглед – ИГ и КГ

На четвртиот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на Бековата скала, 50% од пациентите од ИГ имаа минимална депресивност наспроти 22% пациенти од КГ; лесна депресивна епизода имаа 34% од пациентите од ИГ и 38% од КГ; умерена

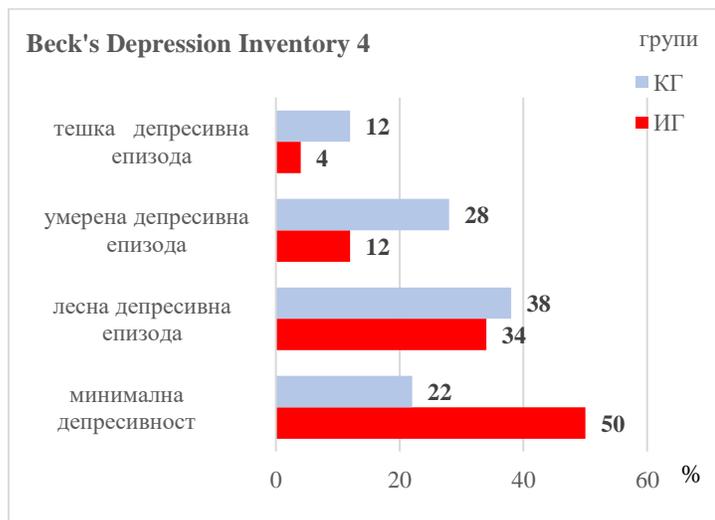
депресивна епизода имаа 12% од пациентите од ИГ и 28% од КГ; кај 2% од пациентите од ИГ и 12% од КГ беше дијагностицирана тешка депресивна епизода (табела 14, графикон 5).

Степенот на депресија помеѓу пациентите од двете групи беше статистички сигнификантно различен ($p=0,013$). Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со минимална депресивност (50% наспроти 22%, $p=0,0035$) и сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со умерена депресивна епизода (12% наспроти 28%, $p=0,0455$) (табела 14).

Табела 14. Дистрибуција на пациентите според категориите на Бековата скала на четврти преглед – ИГ и КГ

БДИ 4	групи		p-level	difference test
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)		
минимална депресивност	36	25 (50%)	$X^2=10,8$	* $p=0,0035$
лесна депресивна епизода	36	17 (34%)	* $p=0,013$	$p=0,68$
умерена депресивна епизода	20	6 (12%)		* $p=0,0455$
тешка депресивна епизода	8	2 (4%)		$p=0,14$

X^2 (Pearson Chi-square)
*sig $p<0,05$, **sig $p<0,01$



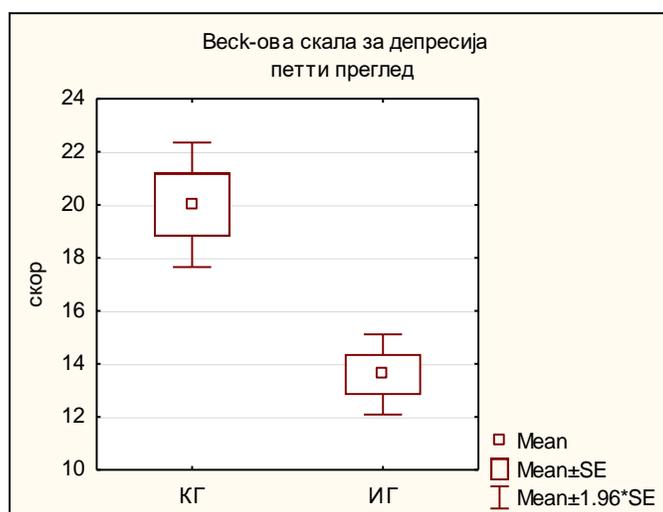
Графикон 5. Приказ на категориите на Бековата скала на четврти преглед – ИГ и КГ

Просечниот скор на Бековата скала за депресија на петтиот преглед изнесуваше $13,60 \pm 5,5$ во ИГ, а $20,0 \pm 8,5$ во КГ. Разликата од просечни 6,4 скорa беше статистички сигнификантна, за $p=0,00002$. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата отколку пациентите третирани само со антидепресиви (табела 15, графикон 6).

Табела 15. Вкупен скор на Бековата скала за депресија на петти преглед – ИГ и КГ

БДИ 5	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean ±SD	13,60 ± 5,5	20,0 ± 8,5	t=4,5
min- max	4 – 30	2 – 47	***p=0,00002

t(Student t-test)
***sig p<0,0001



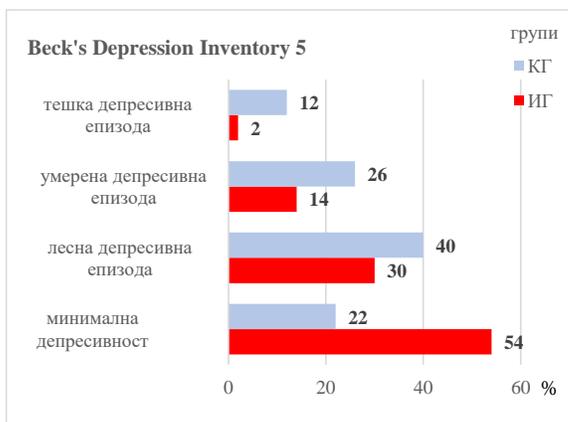
Графикон 6. Приказ на просечен вкупен Беков скор на петти преглед – ИГ и КГ

За $p=0,005$ се потврди статистичка сигнификантна разлика во степенот на депресија помеѓу двете групи на петтиот преглед, согласно вкупниот резултат од Бековата скала. Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со минимална депресивна епизода (54% наспроти 22%, $p=0,001$), несигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со лесна и умерена депресивна епизода (30% наспроти 40%, $p=0,29$; и 14% наспроти 26%, $p=0,13$, соодветно). Тешка депресивна епизода беше регистрирана исто така поретко кај пациентите од ИГ (2% наспроти 12%), со гранична статистичка сигнификантна разлика ($p=0,05$) (табела 16, графикон 7).

Табела 16. Дистрибуција на пациентите според категориите на Бековата скала на петти преглед – ИГ и КГ

БДИ 5	групи		p-level	difference test
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)		
минимална депресивност	38	27 (54%)	11 (22%)	$X^2=12,8$ **p=0,001
лесна депресивна епизода	35	15 (30%)	20 (40%)	$p=0,29$
умерена депресивна епизода	20	7 (14%)	13 (26%)	$p=0,13$
тешка депресивна епизода	7	1 (2%)	6 (12%)	$p=0,05$

X^2 (Pearson Chi-square)
**sig p<0,01



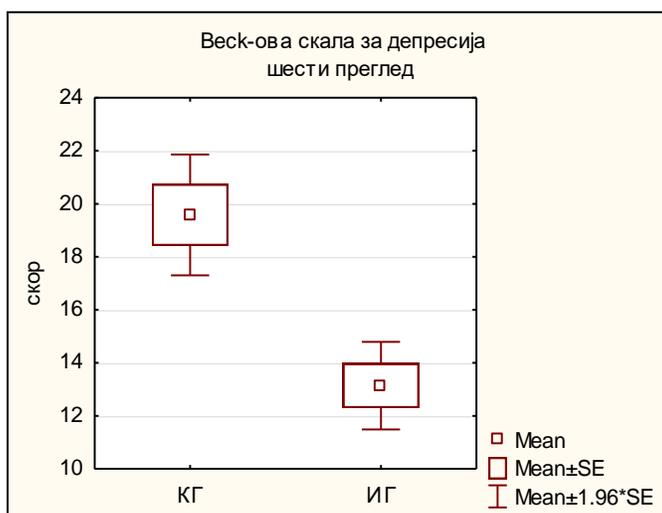
Графикон 7. Приказ на категориите на Бековата скала на петти преглед – ИГ и КГ

На шестиот, последен преглед, помеѓу испитуваната и контролната група беше добиена разлика во просечниот скор на Бековата скала од 6,44 сора ($13,14 \pm 5,9$ наспроти $19,58 \pm 8,2$), со статистичка сигнификантна разлика од $p=0,00002$. На последниот преглед, пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок скор на Бековата скала за депресија од пациентите третирани само медикаментозно (табела 17, графикон 8).

Табела 17. Вкупен скор на Бековата скала за депресија на шести преглед ИГ и КГ

БДИ 6	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$13,14 \pm 5,9$	$19,58 \pm 8,2$	t=4,48
min- max	3 – 32	2 – 47	***p=0,00002

t(Student t-test)
***sig p<0,0001



Графикон 8. Приказ на просечен вкупен Беков скор на шести преглед – ИГ и КГ

На шестиот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на Бековата скала, минимална депресивна епизода беше регистрирана кај 58% од пациентите од испитуваната и 20% од пациентите од контролната група; лесна депресивна епизода кај 28% од пациентите од испитуваната и 42% од пациентите од контролната група; умерена депресивна епизода кај 12% од пациентите од испитуваната и 28% од пациентите од контролната група, и тешка депресивна епизода кај 2% од пациентите од испитуваната и 10% од пациентите од контролната група (табела 18, графикон 9).

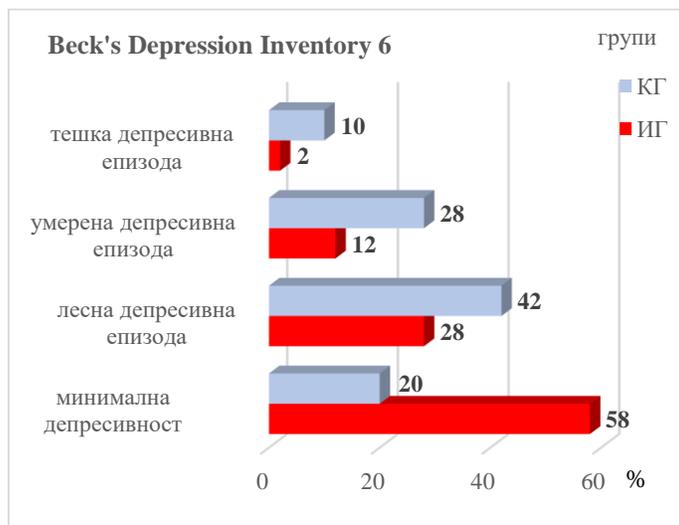
Степенот на депресија помеѓу пациентите од двете групи беше статистички сигнификантно различен ($p=0,0009$). Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со минимална депресивност (58% наспроти 20%, $p=0,0001$) и сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со умерена депресивна епизода (12% наспроти 28%, $p=0,0455$) (табела 18).

Табела 18. Дистрибуција на пациентите според категориите на Бековата скала на шести преглед – ИГ и КГ

БДИ 6	групи		p-level	difference test
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)		
минимална депресивност	39	29 (58%)	$X^2=16,52$	*** $p=0,0001$
лесна депресивна епизода	35	14 (28%)	*** $p=0,0009$	$p=0,14$
умерена депресивна епизода	20	6 (12%)		* $p=0,0455$
тешка депресивна епизода	6	1 (2%)		$p=0,09$

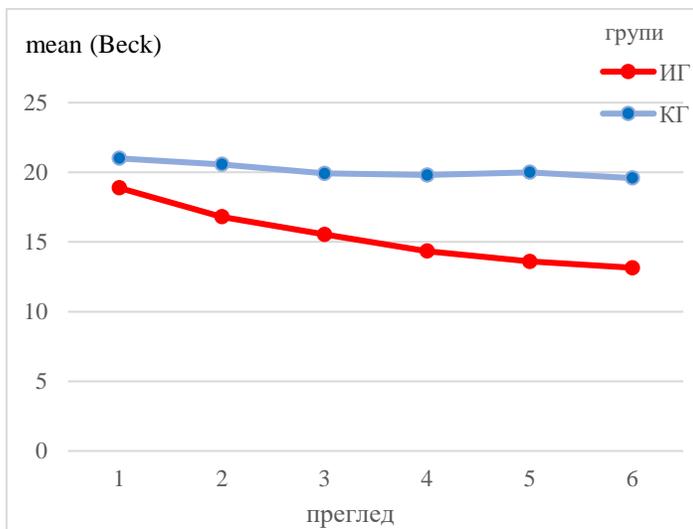
X^2 (Pearson Chi-square)

*sig $p<0,05$, ***sig $p<0,0001$



Графикон 9. Приказ на категориите на Бековата скала на шести преглед – ИГ и КГ

Графиконот 10 ја прикажува динамиката на намалување на скорот на Бековата скала за депресија кај испитуваната и контролната група во текот на антидепресивниот третман (графикон 10).



Графикон 10. Линејски дијаграм за вкупниот скор на Бековата скала – ИГ и КГ

Во ИГ споредено со КГ на вториот преглед беше регистрирано поголемо намалување на вкупниот скор на Бековата скала за депресија. Просечниот скор сигнификантно се намали за 2,08 скара во ИГ ($p < 0,0001$), а за 0,44 скара во КГ ($p = 0,022$).

Процентуалното намалување на Бековиот скор беше за 11,02% во ИГ, а за 2,09% во КГ.

Табела 19. Вкупен скор на Бековата скала за депресија прв/втор преглед ИГ и КГ

БДИ	ИГ (n=50)		КГ (n=50)	
	прв преглед	втор преглед	прв преглед	втор преглед
mean \pm SD	18,88 \pm 5,8	16,80 \pm 5,7	21,0 \pm 8,7	20,56 \pm 8,8
difference	2,08		0,44	
p-level	t=10,52 ***p=0,00000		t=2,37 *p=0,022	
% на промена	11,02%		2,09%	

*sig $p < 0,05$, ***sig $p < 0,0001$

5.3 Компаративна анализа според категориите на Монреалова скала за когнитивна проценка (МоКА)

На почетокот на антидепресивниот третман, МоКА скалата имаше просечен скор од $27,54 \pm 1,1$ во ИГ, а $27,08 \pm 2,01$ во КГ, без статистичка сигнификантна разлика ($p=0,16$) (табела 20).

Табела 20. Вкупен скор на МоКА скалата на прв преглед – ИГ и КГ

МоКА 1	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$27,54 \pm 1,1$	$27,08 \pm 2,01$	t=1,42
min- max	24 – 29	19 – 30	p=0,16

t(Student t-test); X^2 (Pearson Chi-square)

Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на МоКА скалата, поголем број пациенти од двете групи на почетокот на третманот имаа нормална когниција (96% наспроти 88%); со благо когнитивно нарушување беа 4% од пациентите од ИГ и 12% од пациентите од КГ.

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во когнитивната функција помеѓу пациентите од двете групи ($p=0,27$) (табела 21).

Табела 21. Дистрибуција на пациентите според категориите на МоКА скалата на прв преглед – ИГ и КГ

МоКА 1	групи			p-level
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
нормална когниција	92	48 (96%)	44 (88%)	p=0,27
благо когнитивно оштетување	8	2 (4%)	6 (12%)	

p (Fisher's exact test)

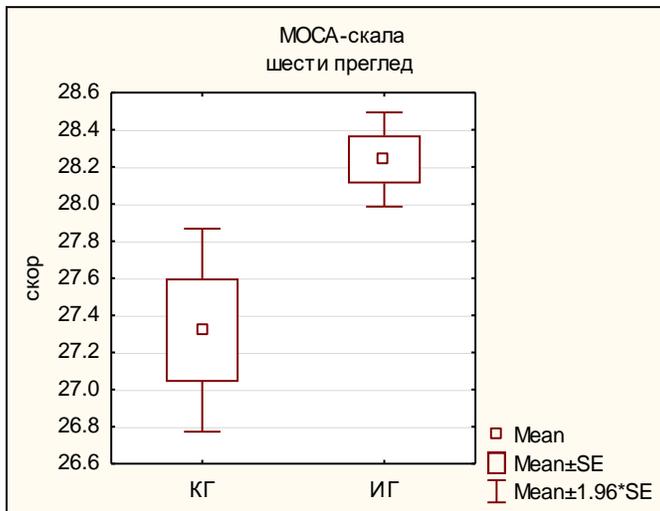
На последната, втора контрола, МоКА скалата имаше просечен скор од $28,24 \pm 0,9$ во ИГ, а $27,32 \pm 1,9$ во КГ. Разликата од просечни 0,92 скорa беше статистички сигнификантна, за $p=0,0035$. Пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно повисок скор на МоКА скалата од пациентите третирани само медикаментозно (табела 22, графикон 11).

Табела 22. Вкупен скор на МоКА скала на втор преглед – ИГ и КГ

МоКА 2 – 2 ^{ра} контрола	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$28,24 \pm 0,9$	$27,32 \pm 1,9$	t=3,0
min- max	26 – 29	19 – 30	**p=0,0035

t(Student t-test)

**sig p<0,01



Графикон 11. Приказ на просечен вкупен скор на МоКА скалата на втор преглед – ИГ и КГ

Согласно категоризацијата на вкупниот резултат на МоКА скалата, по завршеното антидепресивно лекување, сите пациенти кои, освен медикаментозно беа тетирани и со неурофидбек методот, имаа нормално когнитивно функционирање, додека 12% од пациентите кои примаа само антидепресиви и имаа благо когнитивно нарушување, и по завршениот третман имаа благо нарушување во оваа сфера на функционирање (табела 23, графикон 12).

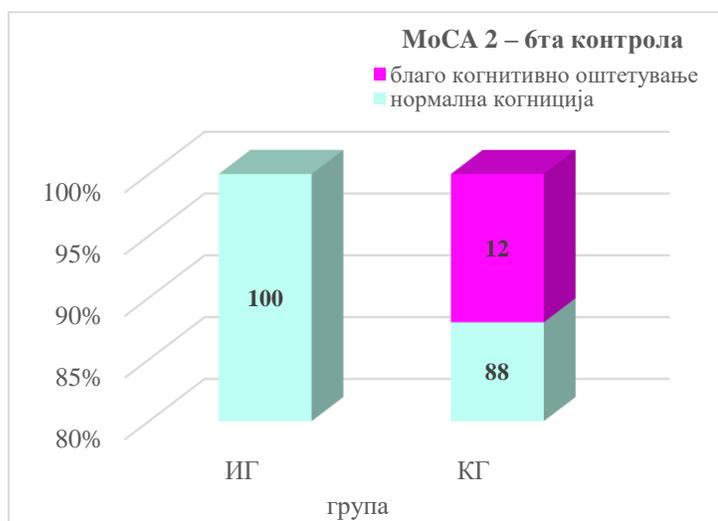
Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со нормална когниција и со благо когнитивно оштетување, а во зависност од типот на третман беше статистички сигнификантна, за $p=0,027$ (табела 23).

Табела 23. Дистрибуција на пациентите според категориите на МоКА скалата на втор преглед – ИГ и КГ

МоКА 2 – 2 ^{ра} контрола	групи			p-level
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
нормална когниција	94	50 (100%)	44 (88%)	*p=0,027
благо когнитивно оштетување	6	0	6 (12%)	

p (Fisher's exact test)

*sig p<0,05



Графикон 12. Приказ на категориите на МоКА скалата на втор преглед – ИГ и КГ

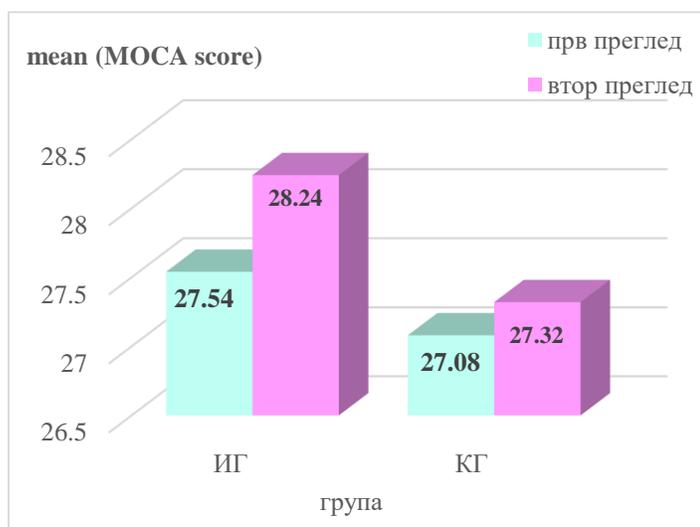
Во ИГ споредено со КГ на последниот преглед беше регистрирано поголемо зголемување на вкупниот скор на МоКА скалата. Просечниот скор сигнификантно се зголеми за 0,7 скор во ИГ ($p < 0,0001$), а за 0,24 скор во КГ ($p = 0,0019$) (табела 24, графикон 12а).

Процентуалното зголемување на МоКА скорот беше за 11,02% во ИГ, а за 2,09% во КГ (табела 24).

Табела 24. МоКА скала прв/втор преглед – ИГ и КГ

МОКА скор	ИГ (n=50)		КГ (n=50)	
	прв преглед	втор преглед	прв преглед	втор преглед
mean \pm SD	27,54 \pm 1,1	28,24 \pm 0,9	27,08 \pm 2,0	27,32 \pm 1,97
difference	0,7		0,24	
p-level	t=6,08 ***p=0,000000		t=3,28 **p=0,0019	
% на промена	2,54%		0,89%	

sig $p < 0,01$, *sig $p < 0,0001$



Графикон 12а. Приказ на просечниот вкупен МоКА скор прв/втор преглед во ИГ и КГ

5.4 Компаративна анализа според категориите на ХАМА (Хамилтонова скала за процена на анксиозноста)

ХАМА скалата за анксиозност на првиот преглед, односно на почетокот на антидепресивниот третман имаше просечен скор од $20,84 \pm 7,0$ во ИГ, а $22,20 \pm 8,2$ во КГ, без статистичка сигнификантна разлика помеѓу двете групи ($p=0,375$) (табела 25).

Табела 25. ХАМА скала на прв преглед – ИГ и КГ

ХАМА 1	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$20,84 \pm 7,0$	$22,20 \pm 8,2$	t=0,89
min- max	8 – 41	6 – 46	p=0,375

t(Student t-test)

Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМА, на почетокот на лекувањето пациентите од испитуваната и контролната група најчесто имаа блага до умерена анксиозност (42% наспроти 50%), по што следуваа оние со блага анксиозност (34% наспроти 22%).

Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуцијата на пациенти со блага, блага до умерена, умерена до изразена и изразена анксиозност помеѓу пациентите од двете групи ($p=0,597$) (табела 26).

Табела 26. Дистрибуција на пациентите според категориите на ХАМА скалата на прв преглед – ИГ и КГ

ХАМА 1	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
блага анксиозност	28	17 (34%)	X ² =1,9 p=0,597
блага до умерена анксиозност	46	21 (42%)	
умерена до изразена анксиозност	16	7 (14%)	
изразена анксиозност	10	5 (10%)	

X² (Pearson Chi-square)

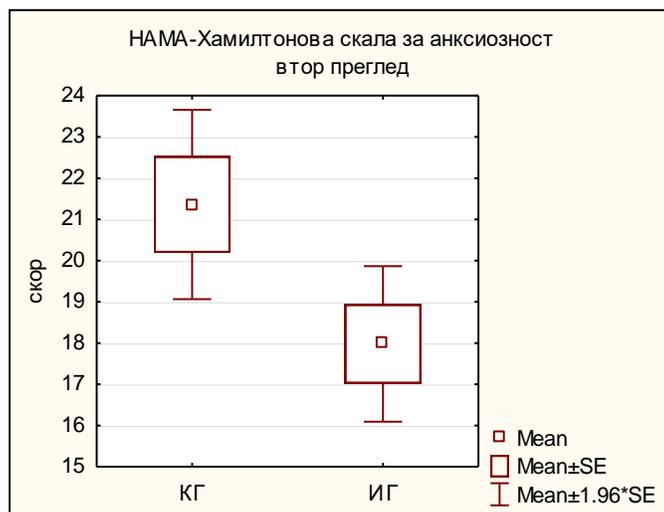
Просечниот скор на ХАМА скалата на вториот преглед изнесуваше 17,98 ± 6,8 во ИГ, а 21,36 ± 8,3 во КГ. Разликата од просечни 3,38 скорa беше статистички сигнификантна, за p=0,028. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата за анксиозност од пациентите третирани само со антидепресиви (табела 27, графикон 13).

Табела 27. ХАМА скала на втор преглед – ИГ и КГ

ХАМА 2	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean ±SD	17,98 ± 6,8	21,36 ± 8,3	t=2,23
min- max	6 – 39	5 – 46	*p=0,028

t(Student t-test)

*sig p<0,05



Графикон 13. Приказ на просечен вкупен ХАМА скор на втор преглед – ИГ и КГ

На вториот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМА скалата, кај пациентите од испитуваната група почесто отколку кај пациентите од контролната група беше регистрирана блага анксиозност (48% наспроти 30), а поретко кај

овие пациенти имаше блага до умерена анксиозност (36% наспроти 44%), умерена до изразена анксиозност (14% наспроти 16%) и поретко изразена анксиозност (2% наспроти 10%) (табела 28).

Овие опишани разлики помеѓу двете групи не беа статистички сигнификантни ($p=0,16$) (табела 28).

Табела 28. Дистрибуција на пациентите според категориите на ХАМА скалата на втор преглед – ИГ и КГ

ХАМА 2	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
блага анксиозност	39	24 (48%)	X ² =5,2 p=0,16
блага до умерена анксиозност	40	18 (36%)	
умерена до изразена анксиозност	15	7 (14%)	
изразена анксиозност	6	1 (2%)	

X² (Pearson Chi-square)

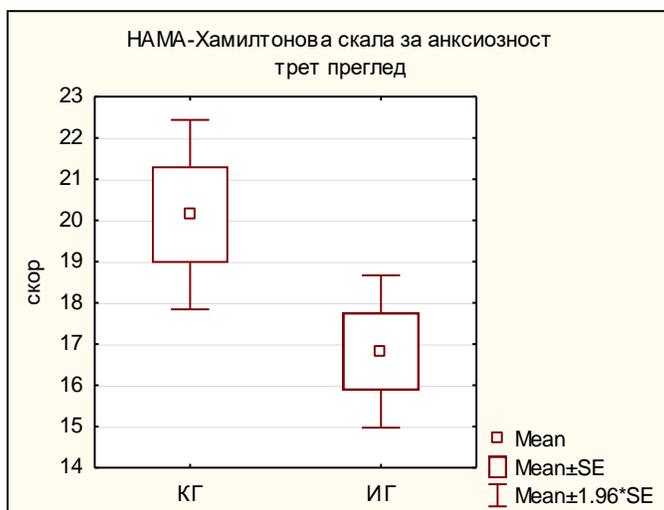
Резултатот од ХАМА скалата за анксиозност на третиот преглед беше сигнификантно понизок во групата третирана медикаментозно и со неурофидбек методот во споредба со групата третирана само со антидепресиви ($p=0,029$, difference = 3,32). Во ИГ, просечниот скор на оваа скала беше $16,82 \pm 6,7$, а во КГ $20,14 \pm 8,3$ (табела 29, графикон 14).

Табела 29. ХАМА скала на трет преглед – ИГ и КГ

ХАМА 3	Групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	16,82 \pm 6,7	20,14 \pm 8,3	t=2,21
min- max	4 – 36	5 – 45	*p=0,029

t(Student t-test)

*sig $p<0,05$



Графикон 14. Приказ на просечен вкупен ХАМА скор на трет преглед – ИГ и КГ

Степенот на анксиозност не се разликуваше сигнификантно помеѓу двете групи на третиот преглед, направен согласно категоризацијата на вкупниот резултат на ХАМА ($p=0,16$) (табела 30).

Пациентите од ИГ имаа незначајно почесто блага анксиозност (56% наспроти 38%), потоа следуваа оние со незначајно поретка блага до умерена анксиозност (30% наспроти 40%). Пациентите од двете групи имаа подеднакво често умерена до изразена анксиозност (12%), а пациентите од ИГ имаа незначајно поретко изразена анксиозност (2% наспроти 10%) (табела 30).

Табела 30. Дистрибуција на пациентите според категориите на ХАМА скалата на трет преглед – ИГ и КГ

ХАМА 3	групи			p-level
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
блага анксиозност	47	28 (56%)	19 (38%)	$X^2=5,1$ $p=0,16$
блага до умерена анксиозност	35	15 (30%)	20 (40%)	
умерена до изразена анксиозност	12	6 (12%)	6 (12%)	
изразена анксиозност	6	1 (2%)	5 (10%)	

X^2 (Pearson Chi-square)

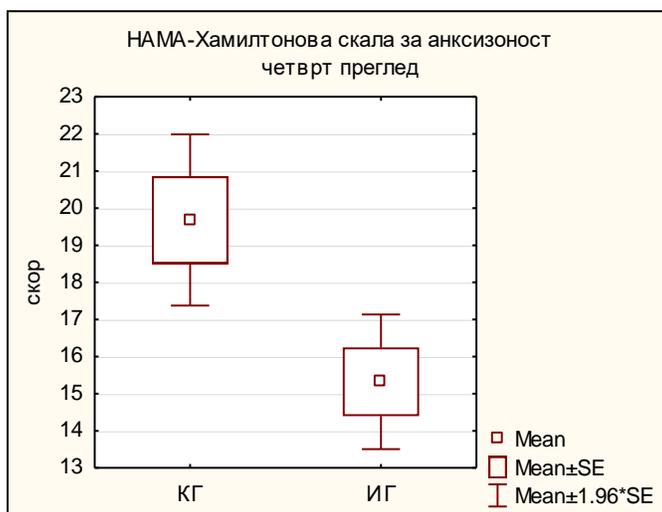
Просечниот скор на ХАМА скалата на четвртиот преглед изнесуваше $15,32 \pm 6,5$ во ИГ, а $19,68 \pm 8,3$ во КГ. Разликата од просечни 4,36 скорa беше статистички сигнификантна, за $p=0,00445$. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата за анксиозност од пациентите третирани само со антидепресиви (табела 31, графикон 15).

Табела 31. ХАМА скала на четврти преглед – ИГ и КГ

ХАМА 4	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean ±SD	15,32 ± 6,5	19,68 ± 8,3	t=2,9
min- max	3 – 33	5 – 45	**p=0,00445

t(Student t-test)

**sig p<0,01



Графикон 15. Приказ на просечен вкупен ХАМА скор на четврти преглед – ИГ и КГ

Според ХАМА скалата, на четвртиот преглед се потврди статистичка сигнификантна разлика во степенот на анксиозност помеѓу двете групи ($p=0,024$). Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со блага анксиозност (70% наспроти 42%, $p=0,0048$); несигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со блага до умерена анксиозност (20% наспроти 36%, $p=0,075$); несигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со умерена до тешка анксиозност (8% наспроти 10%, $p=0,73$); изразена анксиозност беше регистрирана исто така поретко кај пациентите од ИГ (2% наспроти 12%), со гранична статистичка сигнификантна разлика ($p=0,05$) (табела 32, графикон 16).

Табела 32. Дистрибуција на пациентите според ХАМА скалата на четврти преглед

ХАМА 4	групи			p-level	difference test
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)		
блага анксиозност	56	35 (70%)	21 (42%)	$X^2=9,5$ *p=0,024	**p=0,0048
блага до умерена анксиозност	28	10 (20%)	18 (36%)		p=0,075
умерена до изразена анксиозност	9	4 (8%)	5 (10%)		p=0,73
изразена анксиозност	7	1 (2%)	6 (12%)		p=0,05

X^2 (Pearson Chi-square) *sig p<0,05, **sig p<0,01



Графикон 16. Приказ на категориите на ХАМА скалата на четврти преглед – ИГ и КГ

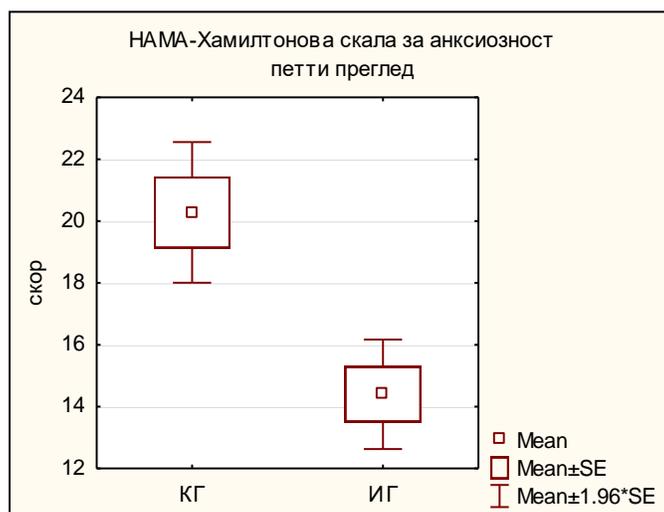
На петтиот преглед, просечниот скор на ХАМА скалата беше $14,4 \pm 6,4$ во ИГ, а $20,28 \pm 8,2$ во КГ. Разликата од просечни $5,88$ скорa беше статистички сигнификантна, за $p=0,00012$. Пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок скор на скалата (табела 33, графикон 17).

Табела 33. ХАМА скала на петти преглед – ИГ и КГ

ХАМА 5	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$14,4 \pm 6,4$	$20,28 \pm 8,2$	t=4,0
min- max	3 – 32	6 – 44	***p=0,00012

t(Student t-test)

***sig p<0,01



Графикон 17. Приказ на просечен вкупен ХАМА скор на петти преглед – ИГ и КГ

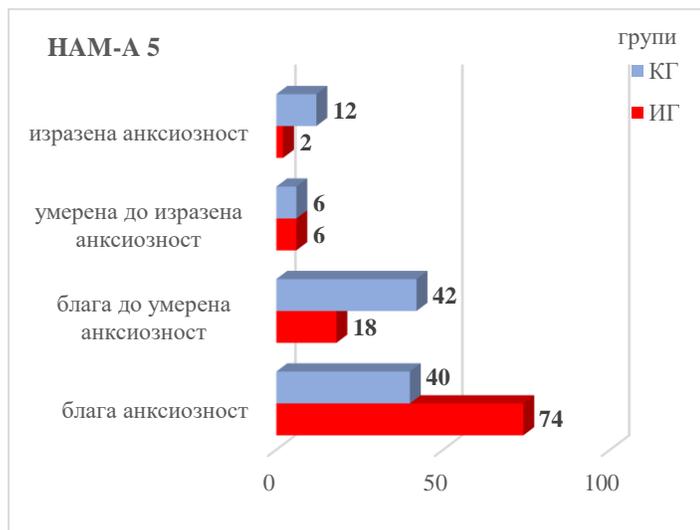
На петтиот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМА, 74% од пациентите од ИГ имаа блага анксиозност наспроти 40% од КГ; блага до умерена анксиозност имаа 18% од пациентите од ИГ и 42% од КГ; умерена до изразена анксиозност имаа подеднаков процент пациенти од двете групи (6%); кај 2% од пациентите од ИГ и 12% од КГ беше дијагностицирана изразена анксиозност (табела 34, графикон 18).

Степенот на анксиозност помеѓу пациентите од двете групи беше статистички сигнификантно различен ($p=0,0038$). Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со блага анксиозност (74% наспроти 40%, $p=0,0006$) и сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со блага до умерена анксиозност (18% наспроти 42%, $p=0,0088$). На граница на статистичка сигнификантност беше разликата во понискиот процент на пациенти со изразена анксиозност во ИГ наспроти КГ (2% наспроти 12%, $p=0,05$) (табела 34).

Табела 34. Дистрибуција на пациентите според категориите на ХАМА скалата на петти преглед – ИГ и КГ

ХАМА 5	групи		p-level	difference test
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)		
блага анксиозност	57	37 (74%)	$X^2=13,4$ $***p=0,0038$	*** $p=0,0006$
блага до умерена анксиозност	30	9 (18%)		** $p=0,0088$
умерена до изразена анксиозност	6	3 (6%)		$p=0,73$
изразена анксиозност	7	1 (2%)		$p=0,05$

X^2 (Pearson Chi-square)
sig $p<0,01$, *sig $p<0,0001$



Графикон 18. Приказ на категориите на ХАМА скалата на петти преглед – ИГ и КГ

На последната шеста контрола, пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок ХАМА скор од пациентите третирани

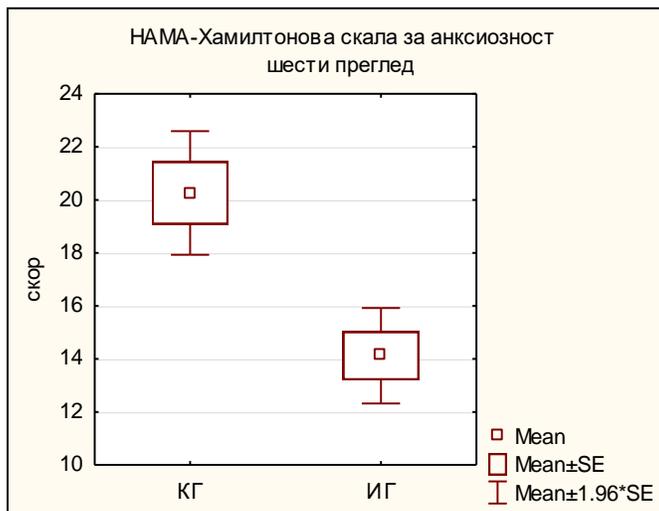
само медикаментозно ($14,12 \pm 6,5$ наспроти $20,26 \pm 8,4$, difference 6,14; $p=0,00009$) (табела 35, графикон 19).

Табела 35. ХАМА скала на шести преглед – ИГ и КГ

ХАМА 6	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$14,12 \pm 6,5$	$20,26 \pm 8,4$	t=4,1
min- max	3 – 32	5 – 44	***p=0,00009

t(Student t-test)

***sig p<0,01



Графикон 19. Приказ на просечен вкупен ХАМА скор на шести преглед – ИГ и КГ

Согласно категоризацијата на вкупниот резултат на ХАМА скалата, по завршеното антидепресивно лекување, 72% од пациентите ИГ и 40% од КГ имаа блага анксиозност; 22% од пациентите од ИГ и 40% од КГ имаа блага до умерена анксиозност; 4% од пациентите од ИГ и 10% од КГ имаа умерена до изразена анксиозност; 2% од пациентите од ИГ и 10% од КГ имаа изразена анксиозност (табела 36, графикон 20).

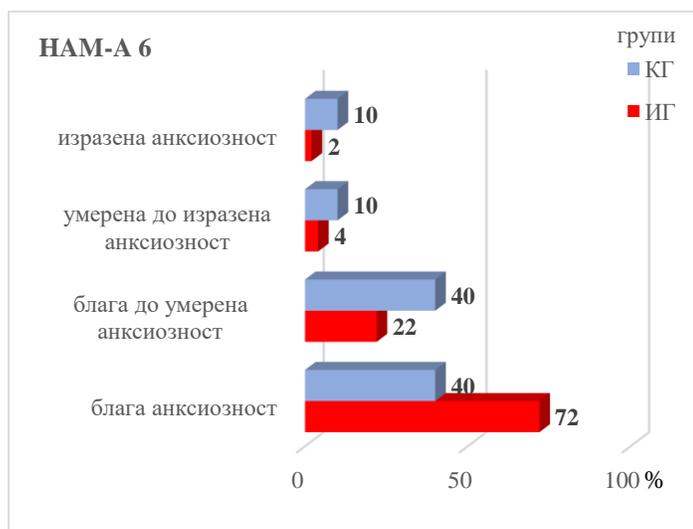
Пациентите од двете групи сигнификантно се разликуваа во однос на степеност на анксиозност ($p=0,011$). Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со блага анксиозност ($p=0,0013$) (табела 36).

Табела 36. Дистрибуција на пациентите според категориите на ХАМА скалата на шестиот преглед – ИГ и КГ

ХАМА 6	групи		p-level	Difference test
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)		
блага анксиозност	56	36 (72%)	20 (40%)	$X^2=11,14$ **p=0,0013

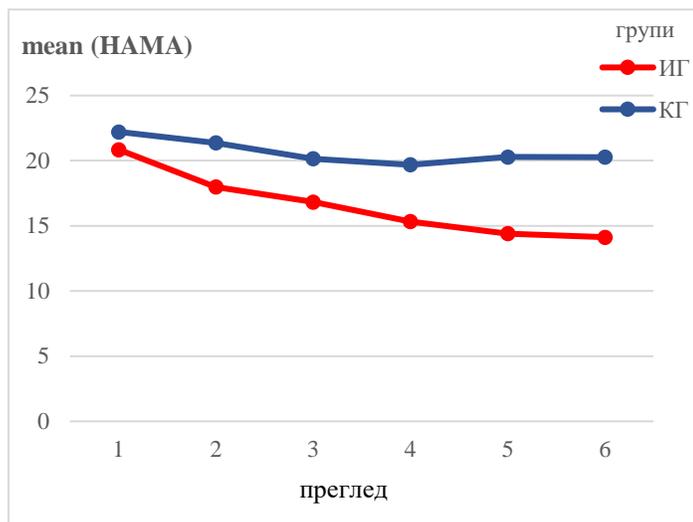
блага до умерена анксиозност	31	11 (22%)	20 (40%)	*p=0,011	**p=0,052
умерена до изразена анксиозност	7	2 (4%)	5 (10%)		p=0,24
изразена анксиозност	6	1 (2%)	5 (10%)		p=0,09

X² (Pearson Chi-square)
 sig p<0,01, *sig p<0,0001



Графикон 20. Приказ на категориите на ХАМА скалата на шести преглед – ИГ и КГ

Графиконот 21 ја прикажува динамиката на намалување на скорот на ХАМА скалата во испитуваната и контролната група во текот на антидепресивниот третман (графикон 21).



Графикон 21. Линијски дијаграм за вкупниот скор на ХАМА скалата – ИГ и КГ

На вториот преглед, кај пациентите од ИГ во споредба со оние од КГ беше регистрирано поголемо намалување на скорот на ХАМА скалата. Просечниот скор на

Хамилтоновата скала за анксиозност сигнификантно се намали за 2,86 сора во ИГ ($p < 0,0001$), а за 0,84 сора во КГ ($p = 0,0017$).

Процентуалното намалување на скорот на ХАМА скалата беше за 13,72% во ИГ, а за 3,78% во КГ (табела 37).

Табела 37. Вкупен скор на ХАМА скала прв/втор преглед – ИГ и КГ

ХАМА скор	ИГ (n=50)		КГ (n=50)	
	прв преглед	втор преглед	прв преглед	втор преглед
mean \pm SD	20,84 \pm 7,0	17,98 \pm 6,8	22,20 \pm 8,2	21,36 \pm 8,3
difference	2,86		0,84	
p-level	t=11,96 p=0,000000		t=3,32 **p=0,0017	
% на промена	13,72%		3,78%	

sig $p < 0,01$, *sig $p < 0,0001$

5.5 Компаративна анализа според категориите на ХАМД (Хамилтонова скала за процена на депресивност)

ХАМД скалата за депресивност на првиот преглед, односно на почетокот на антидепресивниот третман имаше просечен скор од 17,98 \pm 5,7 во ИГ, а 18,42 \pm 6,1 во КГ, без статистичка сигнификантна разлика помеѓу двете групи ($p = 0,71$) (табела 38).

Табела 38. Вкупен скор на ХАМД скала на прв преглед – ИГ и КГ

ХАМД 1	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	17,98 \pm 5,7	18,42 \pm 6,1	t=0,37
min- max	7 – 34	7 – 32	p=0,71

t(Student t-test)

Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМД скала, на почетокот на лекувањето пациентите од испитуваната група најчесто имаа тешка депресија, а потоа следуваа оние со умерена депресија (32% и 28%, соодветно). Пациентите од контролната група најчесто имаа умерена депресија, по што следуваа оние со многу тешка депресија (34% и 28%, соодветно).

Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуцијата на пациенти без депресија, со блага, умерена, тешка и многу тешка депресија помеѓу пациентите од двете групи ($p = 0,44$) (табела 39).

Табела 39. Дистрибуција на пациентите според категориите на ХАМД скалата на прв преглед – ИГ и КГ

ХАМД 1	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
без отстапување	2	1 (2%)	X ² =3,8 p=0,44
блага депресија	19	11 (22%)	
умерена депресија	31	14 (28%)	
тешка депресија	26	10 (20%)	
многу тешка депресија	22	8 (16%)	

X² (Pearson Chi-square)

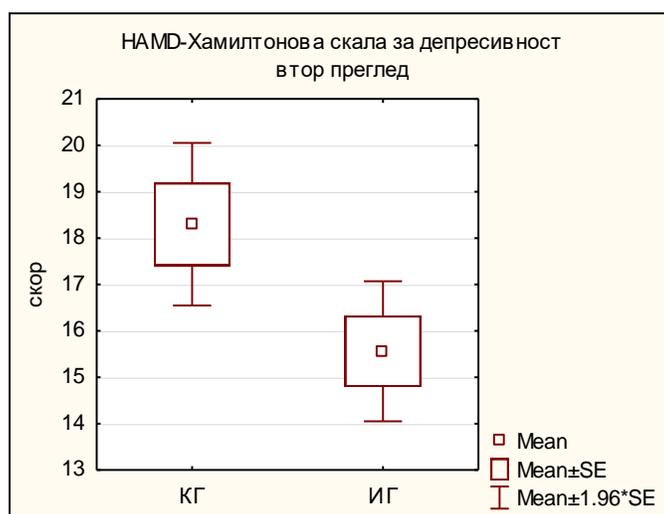
Просечниот скор на ХАМД скалата за депресија на вториот преглед изнесуваше 15,56 ± 5,4 во ИГ, а 18,30 ± 6,3 во КГ. Разликата од просечни 2,74 скорa беше статистички сигнификантна, за p=0,022. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата од пациентите третирани само со антидепресиви (табела 40, графикон 22).

Табела 40. Вкупен скор на ХАМД скала на втор преглед – ИГ и КГ

ХАМД 2	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean ±SD	15,56 ± 5,4	18,30 ± 6,3	t=2,32
min- max	6 – 30	7 – 32	*p=0,022

t(Student t-test)

*sig p<0,05



Графикон 22. Приказ на просечен вкупен ХАМД скор на втор преглед – ИГ и КГ

На вториот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМД, 4% од пациентите од ИГ и 2% од КГ немаа депресија; 30% од пациентите од ИГ и 20% од КГ имаа блага депресија; 42% од пациентите од ИГ и 28% од КГ имаа умерена депресија; 12%

од пациентите од ИГ и 18% од КГ имаа тешка депресија; 12% од пациентите од ИГ и 32% од КГ имаа многу тешка депресија (табела 41). Овие опишани разлики помеѓу двете групи не беа статистички сигнификантни ($p=0,096$) (табела 41).

Табела 41. Дистрибуција на пациентите според категориите на ХАМД скалата на втор преглед – ИГ и КГ

ХАМД 2	групи			p-level
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
без отстапување	3	2 (4%)	1 (2%)	$X^2=7,9$ $p=0,096$
блага депресија	25	15 (30%)	10 (20%)	
умерена депресија	35	21 (42%)	14 (28%)	
тешка депресија	15	6 (12%)	9 (18%)	
многу тешка депресија	22	6 (12%)	16 (32%)	

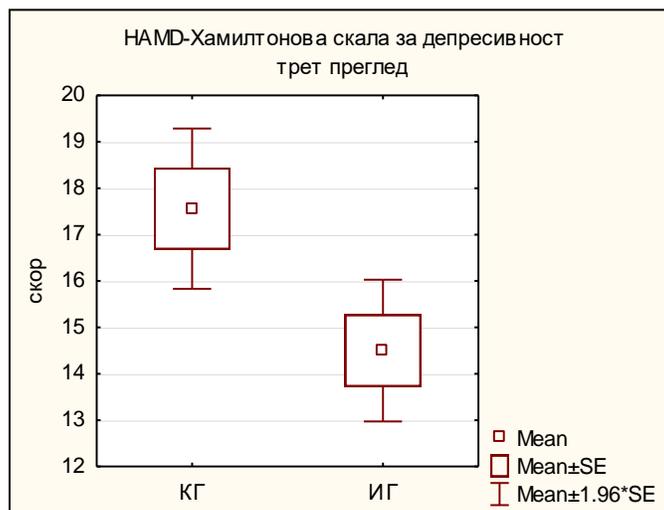
X^2 (Pearson Chi-square)

Резултатот од ХАМД скалата за депресија на третиот преглед беше сигнификантно понизок во групата третирана медикаментозно и со неврофидбек методот во споредба со групата третирана само со антидепресиви ($p=0,0064$, difference=3,06). Во ИГ просечниот скор на оваа скала беше $14,50 \pm 5,5$, а во КГ $17,56 \pm 6,2$ (табела 42, графикон 23).

Табела 42. Вкупен скор на ХАМД скала на трет преглед – ИГ и КГ

ХАМД 3	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$14,50 \pm 5,5$	$17,56 \pm 6,2$	$t=2,8$
min- max	4 – 28	6 – 31	$**p=0,0064$

t(Student t-test) $**sig p<0,01$



Графикон 23. Приказ на просечен вкупен ХАМД скор на трет преглед – ИГ и КГ

На третиот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМД, 6% од пациентите од ИГ беа без отстапувања наспроти 4% од пациентите од КГ; блага депресија имаа 36% од пациентите од ИГ и 26% од КГ; умерена депресија имаа 44% од пациентите од ИГ и 26% од КГ; кај 4% од пациентите од ИГ и 14% од КГ беше дијагностицирана тешка депресија, а кај 10% од пациентите од ИГ и 30% од КГ многу тешка депресија (табела 43, графикон 24).

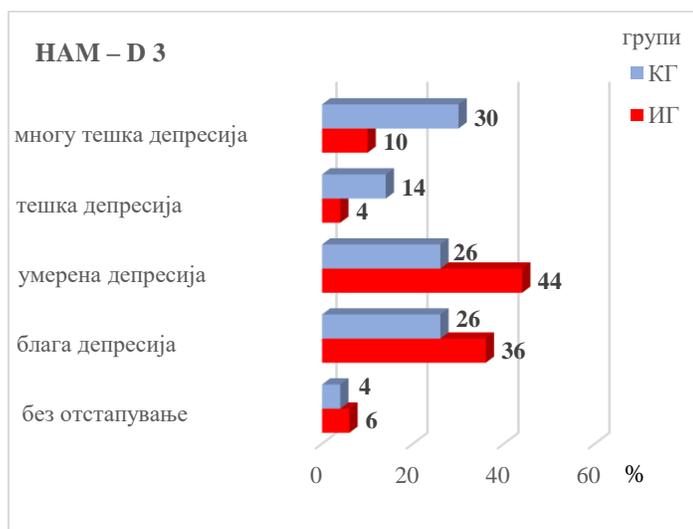
Според ХАМД скалата пациентите од двете групи покажаа статистички сигнификантно различен степен на депресија ($p=0,022$). Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со многу тешка депресија (10% наспроти 30%, $p=0.012$) (табела 43).

Табела 43. Дистрибуција на пациентите според категориите на ХАМД скалата на трет преглед – ИГ и КГ

ХАМД 3	групи		p-level	difference test
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)		
без отстапување	5	3 (6%)	* $p=0,022$	$p=0,65$
блага депресија	31	18 (36%)		$p=0,28$
умерена депресија	35	22 (44%)		$p=0,06$
тешка депресија	9	2 (4%)		$p=0,08$
многу тешка депресија	20	5 (10%)		* $p=0,012$

p(Fisher's exact test)

*sig $p<0,05$



Графикон 24. Приказ на категориите на ХАМД скалата на трет преглед – ИГ и КГ

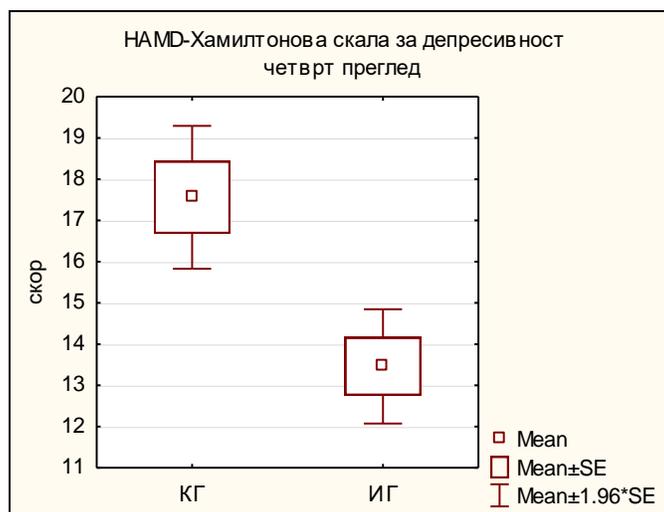
Просечниот скор на ХАМД скалата на четвртиот преглед беше $13,46 \pm 5,0$ во ИГ, а $17,56 \pm 6,2$ во КГ; разликата од просечни 4,1 сора беше статистички сигнификантна ($p=0,00046$). Сигнификантно понизок скор на скалата имаа пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот (табела 44, графикон 25).

Табела 44. Вкупен скор на ХАМД скала на четврти преглед – ИГ и КГ

ХАМД 4	ИГ(n=50)	КГ (n=50)	p-level
mean ±SD	13,46 ± 5,0	17,56 ± 6,2	t=3,6
min- max	4 – 26	6 – 32	***p=0,00046
median (IQR)	13 (10 – 16)	18 (13 – 22)	

t(Student t-test)

***sig p<0,0001



Графикон 25. Приказ на просечен вкупен ХАМД скор на четврти преглед – ИГ и КГ

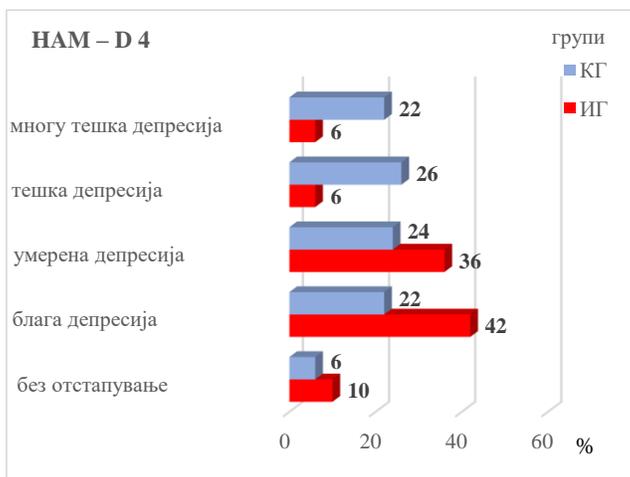
На четвртиот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМД, 10% од пациентите од ИГ и 6% од КГ немаа депресија; блага депресија имаа 42% од пациентите од ИГ и 22% од КГ; умерена депресија имаа 36% од пациентите од ИГ и 24% од КГ; тешка депресија имаа 6% од пациентите од ИГ и 26% од КГ; многу тешка депресија имаа 6% од пациентите од ИГ и 22% од КГ (табела 45, графикон 26).

Степенот на депресија според ХАМД скалата беше сигнификантно различен кај пациентите од двете групи (p=0,0035). Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со блага депресија (42% наспроти 22%, p=0,032); сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со тешка депресија (6% наспроти 26%, p=0,006), и сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со многу тешка депресија (6% наспроти 22%, p=0,02) (табела 45).

Табела 45. Дистрибуција на пациентите според ХАМД на четврти преглед – ИГ и КГ

ХАМД 4	групи			p-level	difference test
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)		
без отстапување	8	5 (10%)	3 (6)	X ² =15.65 **p=0.0035	p=0.46
блага депресија	32	21 (42%)	11 (22%)		*p=0.032
умерена депресија	30	18 (36%)	12 (24%)		p=0.19
тешка депресија	16	3 (6%)	13 (26%)		**p=0.006
многу тешка депресија	14	3 (6%)	11 (22%)		*p=0.02

X² (Pearson Chi-square) *sig p<0.05, **sig p<0.01



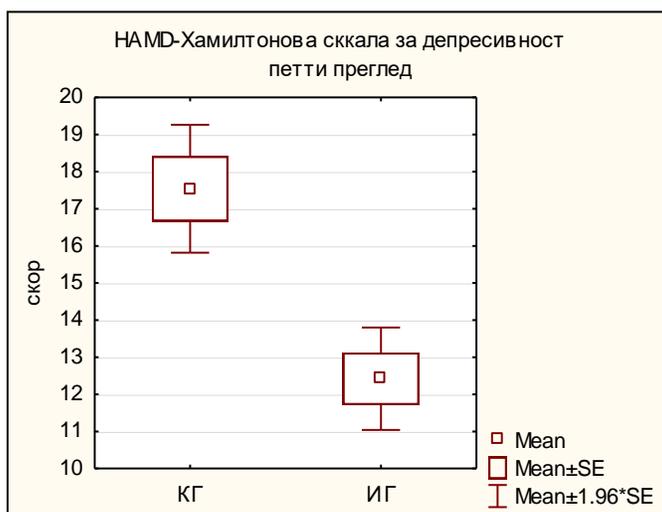
Графикон 26. Приказ на категориите на ХАМД скалата на четврти преглед – ИГ и КГ

На петтиот преглед се потврди статистичка сигнификантна разлика во ХАМД скорот помеѓу двете групи ($p=0,000016$). Просечниот скор на оваа скала за депресија изнесуваше $12,42 \pm 4,9$ во ИГ, а $17,54 \pm 6,2$ во КГ, со разлика од просечни 5,12 score. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата отколку пациентите третирани само со антидепресиви (табела 46, графикон 27).

Табела 46. Вкупен скор на ХАМД скала на петти преглед – ИГ и КГ

ХАМД 5	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$12,42 \pm 4,9$	$17,54 \pm 6,2$	t=4,55
min- max	3 – 26	6 – 31	***p=0,000016

t(Student t-test) ***sig p<0,0001



Графикон 27. Приказ на просечен вкупен ХАМД скор на петти преглед

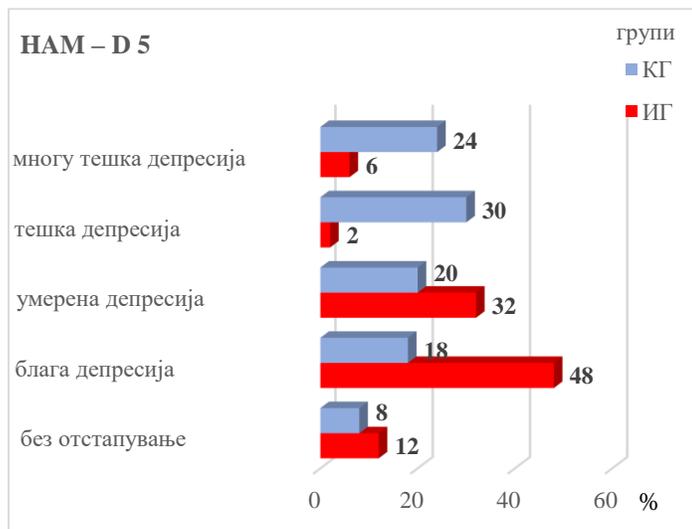
На петтиот преглед се потврди статистичка сигнификантна разлика во степенот на депресија помеѓу двете групи ($p=0,000028$). Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа несигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ без отстапување (12% наспроти 8%, $p=0,5$); сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со блага депресија (48% наспроти 18%, $p=0,0014$); несигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со умерена депресија (32% наспроти 20%, $p=0,17$); сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со тешка депресија (2% наспроти 30%, $p=0,0001$) и сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со многу тешка депресија (6% наспроти 24%, $p=0,0117$) (табела 47, графикон 28).

Табела 47. Дистрибуција на пациентите според категориите на ХАМД скалата на петти преглед – ИГ и КГ

ХАМД 5	групи		p-level	difference test	
	ИГ (n=50)	КГ(n=50)			
без отстапување	10	6 (12%)	4 (8%)	$X^2=26,25$ *** $p=0,000028$	$p=0,5$
блага депресија	33	24 (48%)	9 (18%)		** $p=0,0014$
умерена депресија	26	16 (32%)	10 (20%)		$p=0,17$
тешка депресија	16	1 (2%)	15 (30%)		*** $p=0,0001$
многу тешка депресија	15	3 (6%)	12 (24%)		* $p=0,0117$

X^2 (Pearson Chi-square)

*sig $p<0,05$, **sig $p<0,01$, ***sig $p<0,0001$



Графикон 28. Приказ на категориите на ХАМД скалата на петти преглед – ИГ и КГ

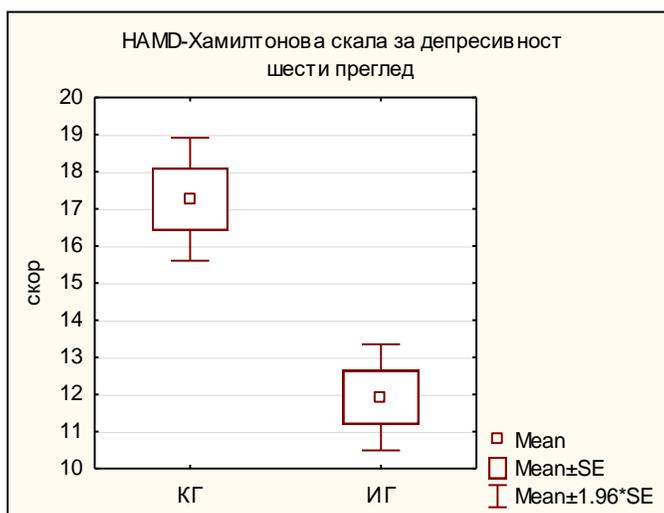
На шестиот, последен преглед, помеѓу испитуваната и контролна група беше добиена разлика во просечниот скор на ХАМД скалата од 5,34 скор (11,92 ± 5,2 наспроти 17,26 ± 5,9), со статистичка сигнификантна разлика од $p=0,000006$. На последниот преглед, пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно

понижок скор на ХАМД скалата за депресија отколку пациентите третирани само медикаментозно (табела 48, графикон 29).

Табела 48. Вкупен скор на ХАМД скала на шести преглед – ИГ и КГ

ХАМД 6	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	11,92 \pm 5,2	17,26 \pm 5,9	t=4,78 p=0,000006
min- max	3 – 28	6 – 30	
median (IQR)	11 (8 – 14)	18,5 (13 – 22)	

t(Student t-test)



Графикон 29. Приказ на просечен вкупен ХАМД скор на шести преглед – ИГ и КГ

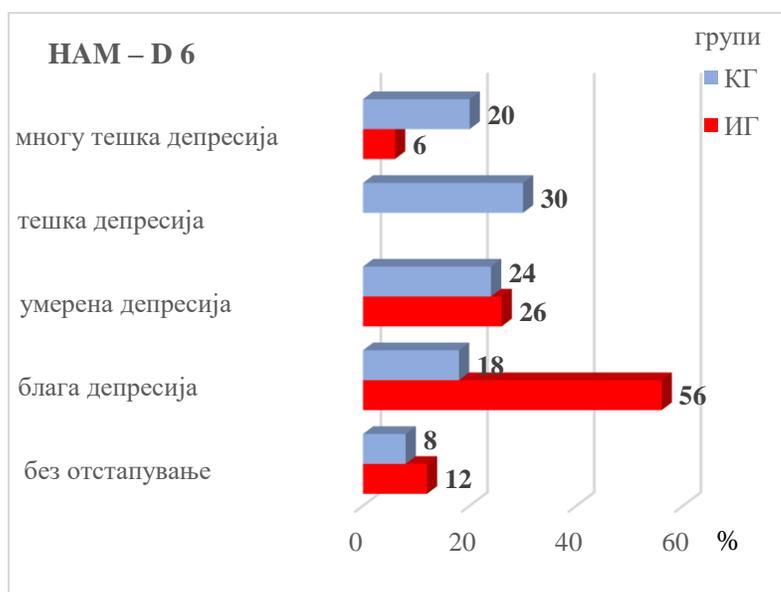
Согласно категоризацијата на вкупниот резултат на ХАМД скалата, по завршеното антидепресивно лекување, 12% од пациентите од ИГ и 8% од КГ немаа депресија; 56% од пациентите од ИГ и 18% од КГ имаа блага депресија; 26% од пациентите од ИГ и 24% од КГ имаа умерена депресија; тешка депресија имаа само пациентите од КГ (30%), а 6% од пациентите од ИГ и 20% од КГ имаа многу тешка депресија (табела 49, графикон 30).

Пациентите од двете групи сигнификантно се разликуваа во однос на степенот на депресија ($p=0,000008$). Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со блага депресија (56% наспроти 18%, $p=0,0001$), сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со тешка депресија (0% наспроти 30%, $p<0,0001$), и сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со многу тешка депресија (6% наспроти 20%, $p=0,037$) (табела 49).

Табела 49. Дистрибуција на пациентите според категориите на ХАМД скалата на шести преглед – ИГ и КГ

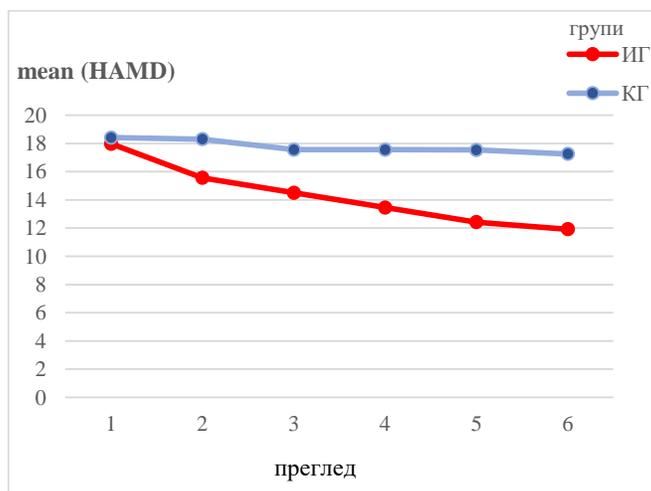
ХАМД 6	групи		p-level	difference test
		ИГ (n=50)		
без отстапување	10	6 (12%)	4 (8%)	X ² =28,97 ***p=0,000008
блага депресија	37	28 (56%)	9 (18%)	
умерена депресија	25	13 (26%)	12 (24%)	
тешка депресија	15	0	15 (30%)	
многу тешка депресија	13	3 (6%)	10 (20%)	

X² (Pearson Chi-square)



Графикон 30. Приказ на категориите на ХАМД скалата на шести преглед – ИГ и КГ

Графиконот 31 ја прикажува динамиката на намалување на скорот на ХАМД скалата во испитуваната и контролната група во текот на антидепресивниот третман (графикон 31).



Графикон 31. Линијски дијаграм за вкупниот скор на ХАМД скалата – ИГ и КГ

На вториот преглед, кај пациентите од ИГ во споредба со оние од КГ беше регистрирано поголемо намалување на скорот на ХАМД скалата за депресија. Просечниот скор на Хамилтоновата скала за депресија сигнификантно се намали за 2,42 скара во ИГ ($p < 0,0001$), а несигнификантно за 0,12 скара во КГ ($p = 0,63$) (табела 50, графикон 31). Процентуалното намалување на ХАМД скорот беше за 13,46% во ИГ, а за 0,65% во КГ (табела 50).

Табела 50. Вкупен скор на ХАМД скала прв/втор преглед – ИГ и КГ

ХАМД скор	ИГ (n=50)		КГ (n=50)	
	прв преглед	втор преглед	прв преглед	втор преглед
mean \pm SD	17.98 \pm 5.7	15.56 \pm 5.4	18.42 \pm 6.1	18.30 \pm 6.3
difference	2.42		0.12	
p-level	t=15.44 ***p=0.000000		t=0.48 p=0.63	
% на промена	13.46%		0.65%	

***sig $p < 0.0001$

5.6 Компаративна анализа според категориите на ЦГИ (скала за глобален клинички впечаток)

На почетокот на антидепресивниот третман, пациентите од двете групи имаа сличен скор на ЦГИ скалата ($10,04 \pm 2,8$ и $10,58 \pm 2,2$, соодветно во испитуваната и контролната група), $p=0,296$ (табела 51).

Табела 51. Вкупен скор на ЦГИ скалата на прв преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 1	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	10.04 \pm 2.8	10.58 \pm 2.2	t=1.05
min- max	5 – 17	6 – 17	p=0.296

t(Student t-test)

Табела 52. Дистрибуција на пациентите според категориите на ЦГИ скалата на прв преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 1	групи			p-level
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
изразено/значително подобрување	27	15 (30%)	12 (24%)	X ² =0.46 p=0.79
лесно/благо подобрување	56	27 (54%)	29 (58%)	
без промени во однос на подобрување / лесно влошување	17	8 (16%)	9 (18%)	

X² (Pearson Chi-square)

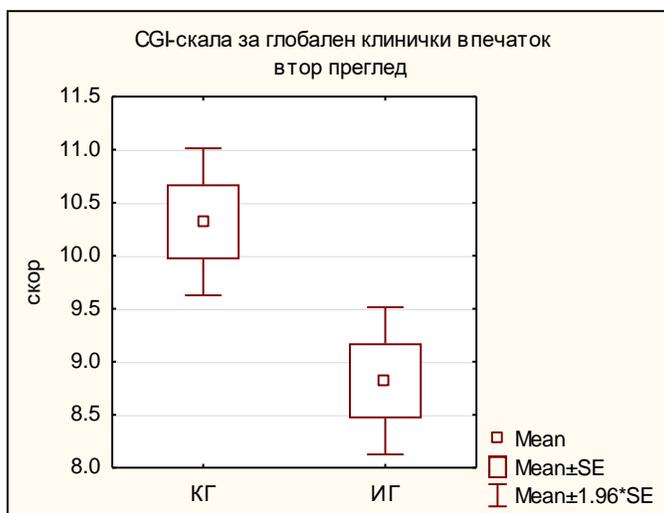
Просечниот скор на ЦГИ скалата на вториот преглед изнесуваше $8,82 \pm 2,5$ во ИГ, а $10,32 \pm 2,5$ во КГ. Разликата од просечни 1,5 скорa беше статистички сигнификантна, за $p=0,0035$. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата за глобален клинички впечаток во споредба со пациентите третирани само со антидепресиви (табела 53, графикон 32).

Табела 53. Вкупен скор на ЦГИ скалата на втор преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 2	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	8.82 \pm 2.5	10.32 \pm 2.5	t=3.0
min- max	4 – 15	4 – 17	**p=0.0035

t(Student t-test)

**sig p<0.01



Графикон 32. Приказ на просечен вкупен ЦГИ скор на втор преглед – ИГ и КГ

На вториот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ЦГИ, кај 40% од пациентите од испитуваната група и 26% од КГ беше регистрирано изразено/значително подобрување; кај 56% од пациентите од двете групи беше регистрирано лесно/благо поодбрување; кај 4% од пациентите од ИГ и 18% од КГ беше регистрирано лесно влошување или немаше промени (табела 54).

Тестираната разлика помеѓу двете групи беше на граница на статистичка сигнификантност ($p=0,051$) (табела 54).

Табела 54. Дистрибуција на пациентите според категориите на ЦГИ скалата на втор преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 2	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
изразено/значително подобрување	20 (40%)	13 (26%)	$X^2=5,94$ $p=0,051$
лесно/благо подобрување	28 (56%)	28 (56%)	
без промени во однос на подобрување / лесно влошување	2 (4%)	9 (18%)	

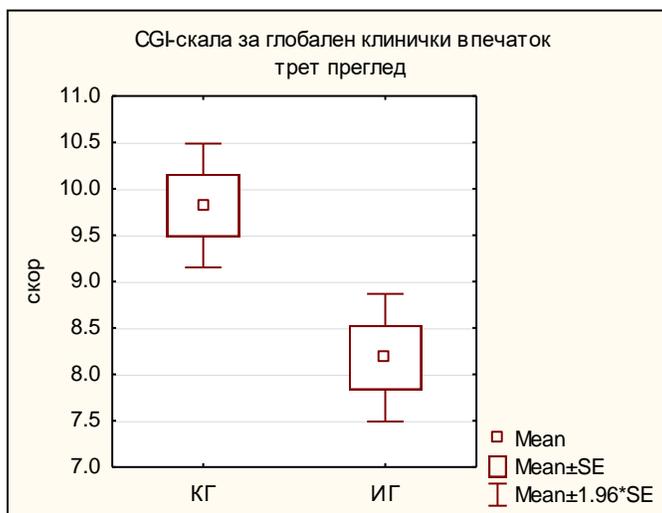
X^2 (Pearson Chi-square)

Пациентите од ИГ имаа сигнификантно понизок ЦГИ скор на третиот преглед од пациентите од КГ ($8,18 \pm 2,5$ наспроти $9,82 \pm 2,4$, difference=1,64, $p=0,00112$ (табела 55, графикон 33).

Табела 55. Вкупен скор на ЦГИ скалата на трет преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 3	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean ±SD	8,18 ± 2,5	9,82 ± 2,4	t=3,36
min- max	3 – 13	5 – 17	**p=0,00112

t(Student t-test)
**sig p<0,01



Графикон 33. Приказ на просечен вкупен ЦГИ скор на трет преглед – ИГ и КГ

Глобалниот клинички впечаток не се разликуваше сигнификантно помеѓу двете групи на третиот преглед, направен согласно категоризацијата на вкупниот резултат на ЦГИ (p=0,16) (табела 56).

Пациентите од ИГ имаа незначајно почесто изразено/значително подобрување (56% наспроти 34%); пациентите од ИГ имаа незначајно поретко лесно/благо подобрување (38% наспроти 56%); пациентите од ИГ имаа незначајно поретко промени во однос на подобрувањето/лесно влошување (6% наспроти 10%) (табела 56).

Табела 56. Дистрибуција на пациентите според категориите на ЦГИ скалата на трет преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 3	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
изразено/значително подобрување	45	28 (34%)	X ² =4,9 p=0,086
лесно/благо подобрување	37	28 (56%)	
без промени во однос на подобрување / лесно влошување	8	5 (10%)	

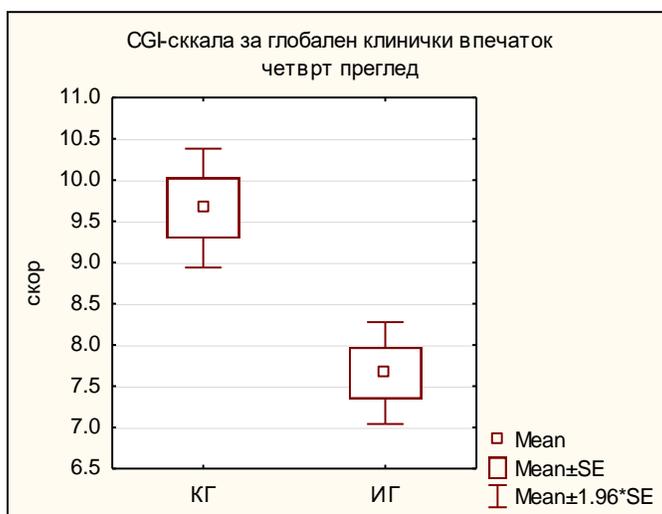
X² (Pearson Chi-square)

Просечниот скор на ЦГИ скалата на четвртиот преглед беше $7,66 \pm 2,2$ во ИГ, а $9,66 \pm 2,6$ во КГ; разликата од 2 просечни скорa беше статистички сигнификантна, за $p=0,000076$. Пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок скор на оваа скала (табела 57, графикон 34).

Табела 57. Вкупен скор на ЦГИ скалата на четврти преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 4	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$7,66 \pm 2,2$	$9,66 \pm 2,6$	t=4,13
min- max	4 – 13	5 – 16	***p=0,000076

t(Student t-test)
***sig p<0,0001



Графикон 34. Приказ на просечен вкупен ЦГИ скор на четврти преглед – ИГ и КГ

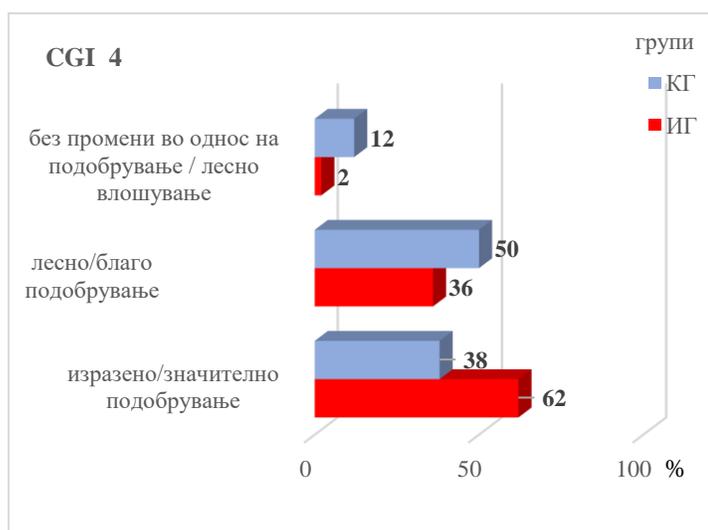
Се потврди статистичка сигнификантна разлика во глобалниот клинички впечаток помеѓу двете групи на четвртиот преглед ($p=0,0225$). Споредбата помеѓу двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со изразено/значително подобрување (62% наспроти 38%, $p=0,016$); несигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со лесно/благо подобрување (36% наспроти 50%, $p=0,16$); без промени/лесно влошување беше регистрирано исто така поретко кај пациентите од ИГ (2% наспроти 12%), со гранична статистичка сигнификантна разлика ($p=0,05$) (табела 58, графикон 35).

Табела 58. Дистрибуција на пациентите според категориите на ЦГИ скалата на четврти преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 4	групи		p-level	difference test
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)		
изразено/значително подобрување	50	31 (62%)	19 (38%)	*p=0,0225
лесно/благо подобрување	43	18 (36%)	25 (50%)	
без промени во однос на подобрување / лесно влошување	7	1 (2%)	6 (12%)	

X² (Pearson Chi-square)

*sig p<0,05



Графикон 35. Приказ на категориите на ЦГИ скалата на четврти преглед – ИГ и КГ

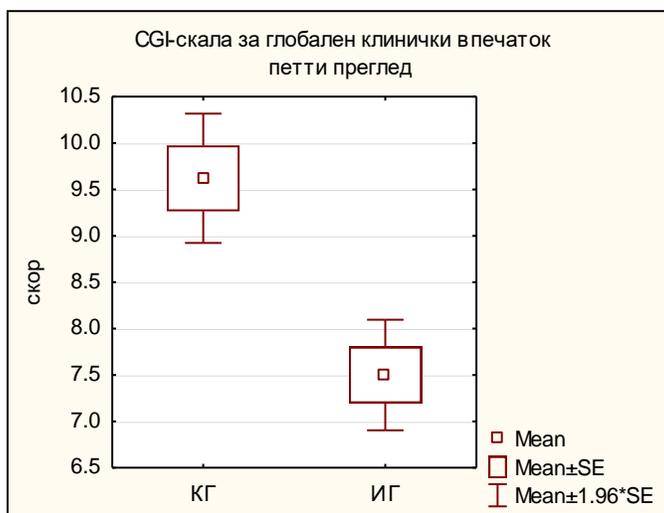
На петтиот преглед беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во ЦГИ скорот помеѓу двете групи. Просечниот скор на оваа скала изнесуваше $7,50 \pm 2,1$ во ИГ, а $9,62 \pm 2,5$ во КГ, со разлика од просечни 2,12 скор. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата отколку пациентите третирани само со антидепресиви (табела 59, графикон 36).

Табела 59. Вкупен скор на ЦГИ скалата на петти преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 5	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean \pm SD	$7,50 \pm 2,1$	$9,62 \pm 2,5$	t=4,53
min- max	4 – 13	5 – 17	***p=0,000017

t(Student t-test)

***sig p<0,0001



Графикон 36. Приказ на просечен вкупен ЦГИ скор на петти преглед – ИГ и КГ

На петтиот преглед пациентите од испитуваната и контролната група не се разликуваа сигнификантно во однос на интерпретацијата на вкупниот резултат на ЦГИ скалата анализирана по категории ($p=0,089$) (табела 60).

Изразено/значително подобрување незначајно почесто беше регистрирано кај пациентите од ИГ (60% наспроти 42%); лесно/благо подобрување и без промени/лесно влошување беше незначајно поретко регистрирано кај пациентите од ИГ (38% наспроти 48% и 2% наспроти 10%, соодветно) (табела 60).

Табела 60. Дистрибуција на пациентите според категориите на ЦГИ скалата на петти преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 5	групи			p-level
		ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
изразено/значително подобрување	51	30 (60%)	21 (42%)	$X^2=4,84$ $p=0,089$
лесно/благо подобрување	43	19 (38%)	24 (48%)	
без промени во однос на подобрување / лесно влошување	6	1 (2%)	5 (10%)	

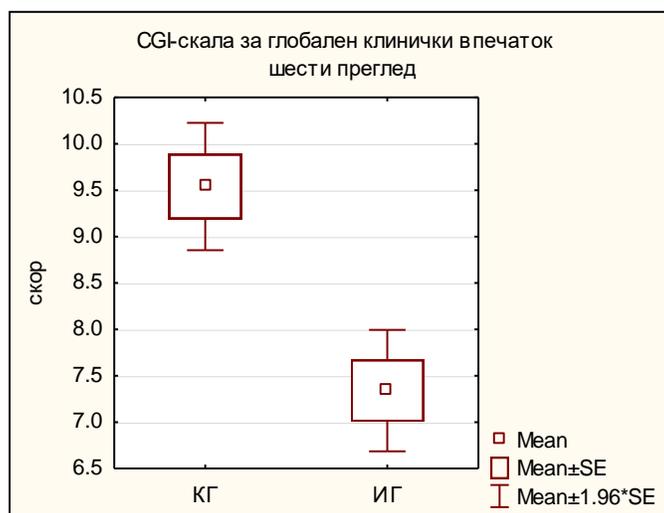
X^2 (Pearson Chi-square)

На последната, шеста контрола, ЦГИ скалата имаше просечен скор од $7,34 \pm 2,4$ во ИГ, а $9,54 \pm 2,5$ во КГ. Разликата од просечни 2,2 сора беше статистички сигнификантна, за $p=0,0035$. Пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок скор на скалата за глобален клинички впечаток од пациентите третирани само медикаментозно (табела 61, графикон 37).

Табела 61. Вкупен скор на ЦГИ скалата на шести преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 6	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
mean ±SD	7,34 ± 2,4	9,54 ± 2,5	t=4,55
min- max	3 – 13	5 – 16	***p=0,000016

t(Student t-test)
***sig p<0,0001



Графикон 37. Приказ на просечен вкупен ЦГИ скор на шести преглед – ИГ и КГ

Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ЦГИ скалата, на крајот на антидепресивниот третман пациентите од ИГ почесто отколку оние од КГ имаа изразено/значително подобрување (66% наспроти 42%), а поретко имаа лесно/благо подобрување и немаа промени/лесно влошување (30% наспроти 50% и 4% наспроти 8%, соодветно) (табела 62).

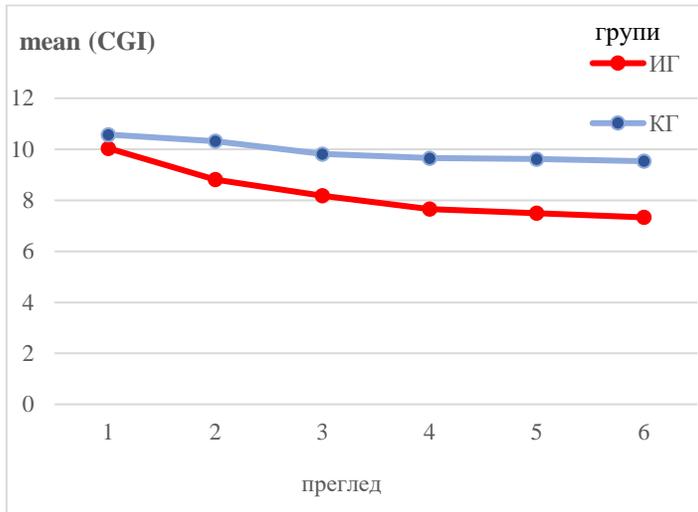
Опишаните разлики во дистрибуцијата на пациентите од двете групи во однос на поединечните квалитети на скалата за глобален клинички впечаток беа недоволни за статистичка сигнификантност (p=0,054) (табела 62).

Табела 62. Дистрибуција на пациентите според категориите на ЦГИ скалата на шести преглед – ИГ и КГ

ЦГИ 6	групи		p-level
	ИГ (n=50)	КГ (n=50)	
изразено/значително подобрување	33 (66%)	21 (42%)	X ² =5,8 p=0,054
лесно/благо подобрување	15 (30%)	25 (50%)	
без промени во однос на подобрување / лесно влошување	2 (4)	4 (8%)	

X² (Pearson Chi-square)

Графиконот 38 ја прикажува динамиката на намалување на скорот на ЦГИ скалата во испитуваната и контролната група во текот на антидепресивниот третман (графикон 38).



Графикон 38. Линијски дијаграм за вкупниот скор на ЦГИ скалата – ИГ и КГ

На вториот преглед, кај пациентите од ИГ во споредба со оние од КГ беше регистрирано поголемо намалување на вкупниот скор на ЦГИ скалата. Просечниот скор на скалата за глобален клинички впечаток сигнификантно се намали за 1,22 сора во ИГ ($p < 0,0001$), а за 0,26 сора во КГ ($p = 0,022$).

Процентуалното намалување на ЦГИ скорот беше за 12,15% во ИГ, а за 2,46% во КГ (табела 63, графикон 38).

Табела 63. Вкупен скор на ЦГИ скалата прв/втор преглед – ИГ и КГ

ЦГИ score	ИГ (n=50)		КГ (n=50)	
	прв преглед	втор преглед	прв преглед	втор преглед
mean \pm SD	10,04 \pm 2,8	8,82 \pm 2,5	10,58 \pm 2,25	10,32 \pm 2,5
difference	1,22		0,26	
p-level	t=8,85 ***p=0,000000		t=2,36 *p=0,022	
% на промена	12,15%		2,46%	

*sig $p < 0,05$, ***sig $p < 0,0001$

6. ДИСКУСИЈА

Афективните растројства се едни од најчестите психијатриски растројства кои во голема мера негативно влијаат на квалитетот на живот и имаат огромни негативни здравствени и општествени последици. Голем процент од пациентите кои боледуваат од афективни растројства се непрепознаени и неадекватно третирани, а дополнителен проблем претставува и тоа што речиси една третина или околу 30% од третираните пациенти, за жал, остануваат резистентни на третман. Во нашата земја, како и во светот, пациентите се лекуваат со современа и ефикасна медикаментозна терапија, но и покрај тоа, кај релативно голем процент од пациентите присутни се дополнителни коморбидни состојби, а што се однесува до потполниот антидепресивен ефект, тој често пати недостасува ^[89]. Поради тоа, се наметнува потребата од дополнителни нефармаколошки методи на третман, каков што е неурофидбек тренингот, со што би се овозможил побрз антидепресивен ефект, понатаму би се намалил бројот на пациенти кај кои не е постигнат потполн тераписки ефект, а исто така и би се превенирал релапс на депресивната симптоматологија ^[90].

Мозокот претставува, покрај неврохемиски, исто така и електрохемиски орган. Неговата електрична активност се опишува со помош на мозочните бранови кои се достапни за евалуација преку поставување на електроди кои се составен дел од електроенцефалографскиот (ЕЕГ) апарат. Овие мозочни бранови се разликуваат по јачина, односно амплитуда и брзина, односно фреквенција ^[91]. Од клиничко значење се следните бранови со соодветните фреквенции: алфа (8-12 Hz), бета (12-30 Hz), тета (4-8 Hz) и делта (0,5 - 4 Hz). Студиите кои ја истражуваат поврзаноста на мозочната бранова активност и присуството на депресивни симптоми ја потенцираат можноста за дејствување во насока на постигнување мозочна бранова активност сè до постигнување на таканаречениот сензомоторен ритам со фреквенција од 12 до 15 Hz во соодветните мозочни регии ^[92]. За таа цел, потребно е со помош на неурофидбек методот пациентот во реално време да добие информација за сопствената мозочна активност. Поради тоа што човекот не е свесен за својата мозочна активност, од исклучително значење е да има визуелна и звучна регистрација која ја овозможува апаратот за неурофидбек. На тој начин споменатата мозочна бранова активност станува свесна активност со што постои можност за постигнување на посакуваната мозочна фреквенција. Според принципот на оперантно условување, директно може да се рекондиционира или, поточно кажано, тренира сопствената мозочна активност. На почетокот, тие промени се краткотрајни, а со тек на времето, по неколку неурофидбек третмани, тие промени стануваат трајни. Со добивање на континуирана повратна информација, советување и вежбање на постигнување на посакуваното ниво на функционирање, може да се постигне посакуваниот ефект кај пациентите на кои им е тоа потребно ^[91].

Ефектите од неурофидбек тренинзите, покрај тоа што ги подобруваат депресивните симптоми, исто така ја подобруваат и когнитивната флексибилност и контролата на сопствената мозочна активност. Практичната примена на овој метод се состои во постигнување на волева контрола преку регистрирање, контрола и менување на мозочната активност, односно преку кондиционирање на мозочната бранова активност во соодветен регион на мозокот ^[92].

Методот неврофидбек се употребува во светот повеќе од 70 години, но сепак сè уште го нема пронајдено своето место во секојдневната пракса во третманот на пациенти со дијагностицирано афективно растројство^[93]. Иако голем број студии укажуваат на ефикасноста во третманот на различни психијатриски и невролошки растројства, сепак постои одреден отпор во стручната јавност за неговата поинтензивна употреба. Поради тоа што се работи за неинвазивен метод со незначителен и прифатлив процент на несакани ефекти, како и релативно ниската цена, сметаме дека постои простор за поголемо вклучување на овој метод при третман на пациенти кај кои е дијагностицирано афективно растројство^[93].

Во оваа студија прикажани се резултатите добиени со статистичка анализа и обработка на податоците од прегледите на 100 испитаници со афективно растројство дијагностицирано според критериумите на МКБ – 10 класификацијата. Во истражувањето беа вклучени испитаници на возраст од 18 до 65 години, и тоа 47% од испитаниците беа од машки, а 53% од женски пол.

Од издвоените социо-демографски податоци што се однесуваат на дистрибуцијата по пол, од вкупно 100 пациенти вклучени во истражувањето, во испитуваната група 48% беа од машки пол, а 52% од женски пол. Во контролната група, пак, 23 или 46% испитаници беа од машки пол, додека 27 или 54% беа од женски пол. Анализираниите демографски податоци говорат дека половата дистрибуција во контролната и испитуваната група беа подеднакви.

Пациентите кои беа дел од нашето истражување беа на возраст постари од 18 години, со доминантна застапеност на возрастната група од 45-64 години (43%) од вкупниот број на испитаници.

Што се однесува до степенот на образование, испитаниците од ИГ поретко од испитаниците од КГ имаа оформено само основно образование (1% наспроти 16%), а почесто имаа средно образование (58% наспроти 50%) и високо образование (40% наспроти 34%). Тоа покажува дека параметарот образование од демографскиот прашалник немаше сигнификантна значајност во нашето истражување.

Следен параметар кој беше предмет на анализа на почетокот на истражувањето беше времетраење од почетокот на болеста. Пациентите беа поделени во три групи. Кај првата група пациенти болеста започнала пред помалку од 5 години, кај втората група помеѓу 5 и 10 години, додека кај третата група болеста започнала пред повеќе од 10 години. При анализа на податоците, дојдовме до констатација дека должината на траење на болеста не се разликуваше сигнификантно во зависност од терапевскиот модалитет. Болеста во двете групи најчесто почнала пред 5 години (46% и 52% во испитуваната и контролната група, соодветно).

Во однос на поставената дијагноза, пациентите кои беа вклучени во истражувањето беа поделени во три групи, и тоа: во првата група спаѓаа пациенти со дијагноза депресивна епизода (F32), во втората група пациенти со рекурентно депресивно растројство (F33) и во третата група пациенти со перзистентно растројство на расположението (F34), дијагностицирани според МКБ - 10. Извршената анализа на добиените резултати покажа дека рекурентното депресивно растројство беше најчестиот тип на дијагноза во двете групи (74% и 60% во испитуваната и контролната група, соодветно).

Исто така, ја анализиравме дистрибуцијата на испитаниците од двете групи во однос на актуелниот медикаментозен третман. Вкупно 54% од испитаниците од ИГ беа третирани со лековите есциталопрам и дулоксетин, а 48% испитаниците од КГ беа третирани со наведените лекови. Другите медикаменти беа со значително помала процентуална застапеност во двете групи испитаници и без значителна разлика помеѓу двете групи. Можеме да заклучиме дека испитаниците од двете групи беа третирани со приближно еднаква распределба на видот на антидепресивни лекови.

При првиот преглед, кај испитаниците од ИГ и КГ беше направен психијатриски преглед, а исто така беа зададени скали за проценка, односно психодијагностички инструменти. Овие психодијагностички инструменти (ХАМА, ХАМД, БДИ, МоКА и ЦГИ) имаат за цел да ги квантифицираат симптомите на анксиозност, депресија и когнитивното функционирање кај испитаниците. За време на вториот преглед, кој се изведуваше две недели од почетокот на истражувањето, повторно се пополнуваа претходно споменатите психодијагностички инструменти, но без МоКА скалата бидејќи таа се пополнуваше на почетокот и на крајот на третманот, односно по шест месеци од неговото отпочнување. Овој прв контролен преглед кој се направи две недели по почетниот, имаше за цел да ја измери разликата од почетокот на антидепресивниот ефект помеѓу испитаниците од ИГ и испитаниците од КГ. За таа цел се направи споредба, односно корелација на добиените резултати од првиот и вториот преглед при што се анализираше брзината на антидепресивните ефекти кај двете групи испитаници.

Прв психодијагностички инструмент кој им се задаваше на испитаниците од двете групи беше Бековата скала за проценка на депресивноста (БДИ). Резултатите на БДИ на првиот преглед, односно на почетокот на антидепресивниот третман беа со просечен скор од $18,88 \pm 5,8$ во ИГ, додека во КГ скорот изнесуваше $21,0 \pm 8,7$, и беше без статистичка сигнификантна разлика. За време на првиот преглед, кај двете групи испитаници беа измерени скорови на БДИ за депресија кои меѓусебно не се разликуваа, односно тие најчесто имаа лесна депресивна епизода, по што следуваа оние со умерена депресивна епизода. Тоа значи дека испитаниците од двете групи испитаници имаа приближно исти скорови или имаа слична изразеност на депресивната клиничка слика.

На вториот преглед, просечниот скор на БДИ изнесуваше $16,80 \pm 5,7$ во ИГ, а $20,56 \pm 8,8$ во КГ. Разликата од просечни $3,76$ скорa беше статистички сигнификантна. Овие резултати регистрирани за време на вториот преглед покажуваат дека кај пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек (ИГ) имаа значајно понизок скор на скалата од пациентите третирани само со антидепресиви (КГ). Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на БДИ на вториот преглед, кај пациентите од испитуваната група почесто отколку кај пациентите од контролната група беше регистрирана минимална депресивност и лесна депресивна епизода (24% наспроти 18% и 46% наспроти 36%, соодветно), а поретко умерена и тешка депресивна епизода (26% наспроти 32% и 4% наспроти 14%). Тоа значи дека кај испитаниците од ИГ се постигна значително побрз антидепресивен ефект во споредба со испитаниците од КГ. Имено, кај испитаниците од ИГ споредено со КГ, на вториот преглед беше регистрирано поголемо намалување на вкупниот скор на БДИ. Тоа значи дека кај пациентите од ИГ се постигнало поголемо намалување на депресивните симптоми, односно побрз антидепресивен ефект или просечниот скор

сигнификантно се намалил за 2,08 сора во ИГ, а за 0,44 сора кај испитаниците во КГ. Процентуално изразено, намалувањето на Бековиот скор беше за 11,02% кај испитаниците од ИГ, а за 2,09% кај испитаниците од КГ.

Понатаму, за време на третиот преглед кој се изведуваше 4 недели од почетокот на истражувањето, резултатите од БДИ беа сигнификантно пониски во групата третирана медикаментозно и со неурофидбек методот во споредба со групата третирана само со антидепресиви. Овие добиени резултати покажаа намалување на скоровите на оваа скала кај испитаниците третирани со адјувантна терапија заедно со неурофидбек, односно кај испитаниците од ИГ просечниот скор на оваа скала изнесуваше $15,54 \pm 5,6$, додека кај испитаниците од КГ $19,92 \pm 8,6$.

Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на БДИ за време на четвртиот преглед, 50% од пациентите од ИГ имаа минимална депресивност наспроти 22% од пациентите од КГ; понатаму, лесна депресивна епизода имаа 34% од пациентите од ИГ и 38% од КГ; умерена депресивна епизода имаа 12% од пациентите од ИГ и 28% од КГ; кај 2% од пациентите од ИГ и 12% од КГ беше дијагностицирана тешка депресивна епизода. Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата презентираше сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со минимална депресивност (50% наспроти 22%) и сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со умерена депресивна епизода (12% наспроти 28%).

Резултатите покажаа дека просечниот скор на БДИ на петтиот преглед изнесуваше $13,60 \pm 5,5$ во ИГ, а $20,0 \pm 8,5$ во КГ; разликата од просечни 6,4 сора беше статистички сигнификантна. Статистичка сигнификантна разлика исто така се потврди во степенот на депресија помеѓу двете групи на петтиот преглед според вкупниот резултат од БДИ. Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со минимална депресивна епизода (54% наспроти 22%), а несигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со лесна и умерена депресивна епизода (30% наспроти 40%, и 14% наспроти 26%, соодветно). Тешка депресивна епизода беше регистрирана исто така поретко кај пациентите од ИГ (2% наспроти 12%) во споредба со испитаниците од КГ со гранична статистичка сигнификантна разлика.

На шестиот, последен преглед, помеѓу испитуваната и контролната група беше добиена разлика во просечниот скор на БДИ од 6,44 сора ($13,14 \pm 5,9$ наспроти $19,58 \pm 8,2$), со статистичка сигнификантна разлика.

На последниот преглед, пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок скор на БДИ отколку пациентите третирани само медикаментозно. На шестиот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на БДИ, минимална депресивна епизода беше регистрирана кај 58% од пациентите од испитуваната и 20% од пациентите од контролната група; лесна депресивна епизода кај 28% од пациентите од испитуваната и 42% од пациентите од контролната група; умерена депресивна епизода кај 12% од пациентите од испитуваната и 28% од пациентите од контролната група; тешка депресивна епизода кај 2% од пациентите од испитуваната и 10% од пациентите од контролната група. Овие добиени резултати од нашето истражување се во

корелација со истражувањето на Dobbins ICS и соработниците, кои во својата мета-анализа дошле до заклучок дека неурофидбек методот може да доведе до намалување на депресивната симптоматологија, со висок процент на пациенти кои одговориле на третманот. Тие ја нагласуваат потребата од понатамошни истражувања на поголем број испитаници во насока на утврдување на ефикасноста на методот ^[94].

Степенот на депресија кај пациентите од двете групи беше статистички сигнификантно различен. Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со минимална депресивност (58% наспроти 20%) и сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со умерена депресивна епизода (12% наспроти 28%). Динамиката на намалување на скорот на БДИ е во корелација со добиените резултати во испитуваната и контролната група во текот на антидепресивниот третман, при што е евидентен поизразениот пад на депресивните симптоми кај испитаниците од ИГ во споредба со испитаниците од КГ.

Резултатите од нашето истражување се во согласност со истражувањето на Zheng Xia и соработниците кои исто така ја мереле ефикасноста на неурофидбек тренингот во третман на афективните растројства, па така заклучиле дека овој метод има ветувачки потенцијал како нефармаколошки метод на избор при третман на депресивни симптоми, како и подобрување на невропсихолошките функции кај индивидуи со рекурентно депресивно растројство ^[88]. До слични заклучоци дошле и Trambaiolli и соработниците, кои во систематскиот преглед на студии кои ја мереле ефикасноста на неурофидбек методот откриле дека во најголем дел од студиите кај испитаниците третирани со неурофидбек се постигнало поголемо намалување на депресивната симптоматологија во споредба со испитаниците кај кои не бил аплициран неурофидбек методот ^[95].

Следен психодијагностички инструмент којшто го употребувавме во нашето истражување беше МоКА скалата за когнитивна проценка. На почетокот на антидепресивниот третман, МоКА скалата имаше просечен скор кај испитаниците во ИГ од $27,54 \pm 1,1$, додека кај испитаниците во КГ скорот изнесуваше $27,08 \pm 2,01$, без статистичка сигнификантна разлика. Тоа значи дека најголемиот број пациенти од двете групи на почетокот на третманот имаа нормална когниција (96% наспроти 88%), додека со благо когнитивно нарушување беа 4% од пациентите од ИГ и 12% од пациентите од КГ.

На контролата која се изврши 6 месеци по почетокот на третманот, МоКА скалата имаше просечен скор од $28,24 \pm 0,9$ кај испитаниците од ИГ, додека кај испитаниците од КГ скорот изнесуваше $27,32 \pm 1,9$; разликата од просечни 0,92 скорa беше статистички сигнификантна. Пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно повисок скор на МоКА скалата од пациентите третирани само медикаментозно. Овие резултати кореспондираат со резултатите на Choi SW и соработниците, кои утврдиле дека кај пациентите третирани со неурофидбек, поточно со алфа-тета тренинг, се намалиле депресивните симптоми, а исто така кај нив се подобриле вниманието и егзекутивните функции ^[96].

Добиените резултати на крајот од нашето истражување укажуваат дека кај испитаниците од ИГ, кои освен медикаментозно беа третирани и со неурофидбек методот,

имаа нормално когнитивно функционирање, додека 12% од пациентите кои примаа само антидепресиви имаа благо когнитивно нарушување, односно имаа пониски скорови на МоКА скалата. Во ИГ споредено со КГ, на последниот преглед беше регистрирано поголемо зголемување на вкупниот скор на МоКА скалата. Просечниот скор сигнификантно се зголеми за 0,7 скор кај испитаниците од ИГ, додека за 0,24 скор кај испитаниците од КГ. Зголемувањето беше за 11,02% кај испитаниците од ИГ, додека кај испитаниците од КГ за 2,09%. Овие добиени резултати одат во прилог на тоа дека неурофидбек третманот има позитивни ефекти на депресивните симптоми, но и на подобро когнитивно функционирање кај испитаниците кои учествуваа во нашето истражување.

Резултатите од истражувањето на Wang Y. и соработниците исто така се во согласност со резултатите од нашето истражување, односно тие утврдиле дека алфа неурофидбек тренингот го подобрува когнитивното функционирање и има позитивен ефект врз расположението^[97]. Овие резултати се во корелација и со истражувањето на Linden и соработниците, кои констатирале дека неурофидбек методот нуди персонализирана дополнителна опција на конвенционалните третмани на депресија^[98].

Пациентите кои страдаат од афективни растројства во процентуална застапеност од 40 до 60% имаат коморбидни симптоми на анксиозно растројство^[89]. Неурофидбек методот има веќе утврдена ефикасност и се употребува со децении наназад во третманот на пациенти кои боледуваат од анксиозни растројства. Скалата која се употребува во клиничката пракса и која ние ја употребувавме во истражувањето за квантифицирање на субјективните симптоми на анксиозност е Хамилтоновата скала за процена на анксиозност (ХАМА)^[82].

Просечните скорови на ХАМА скалата за време на првиот преглед или на почетокот на третманот покажаа дека испитаниците од ИГ имаа просечен скор од $20,84 \pm 7,0$, додека кај испитаниците од КГ просечниот скор на почетокот на третманот изнесуваше $22,20 \pm 8,2$. Овие скорови беа без статистичка сигнификантна разлика помеѓу двете групи, што значи дека на почетокот од третманот испитаниците од двете групи имаа слични скорови на скалата за анксиозност.

Просечниот скор на ХАМА скалата на вториот преглед изнесуваше $17,98 \pm 6,8$ во ИГ, а $21,36 \pm 8,3$ во КГ. Разликата од просечни 3,38 скор беше статистички сигнификантна. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата за анксиозност од пациентите третирани само со антидепресиви.

На вториот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМА скалата, кај пациентите од испитуваната група почесто отколку кај пациентите од контролната група беше регистрирана блага анксиозност (48% наспроти 30%), а поретко кај овие пациенти имаше блага до умерена анксиозност (36% наспроти 44%), умерена до изразена анксиозност (14% наспроти 16%) и поретко изразена анксиозност (2% наспроти 10%, соодветно). Во ИГ споредено со КГ, на вториот преглед беше регистрирано поголемо

намалување на скорот на ХАМА скалата или процентуалното намалување на ХАМА скорот беше за 13,72% во ИГ, а за 3,78% во КГ.

Овој брз ефект на намалување на симптомите на анксиозност кој се постигна по првите две недели од третманот е во корелација со резултатите од истражувањето на Ноу и соработниците, кои утврдиле сигнификантно намалување на симптомите на анксиозност кај испитаниците третирани со неурофидбек ^[99].

Резултатот од ХАМА скалата на третиот преглед беше сигнификантно понизок во групата третирана медикаментозно и со неурофидбек методот во споредба со групата третирана само со антидепресиви како монотерапија. Во ИГ, просечниот скор на оваа скала изнесуваше $16,82 \pm 6,7$, а во КГ $20,14 \pm 8,3$.

Блага анксиозност имаа незначајно почесто пациентите од ИГ (56% наспроти 38%); блага до умерена анксиозност имаа незначајно поретко пациентите од ИГ (30% наспроти 40%); умерена до изразена анксиозност имаа подеднакво често пациентите од двете групи (12%); изразена анксиозност имаа незначајно поретко пациентите од ИГ (2% наспроти 10%).

На четвртиот преглед се потврди статистичка сигнификантна разлика во степенот на анксиозност помеѓу двете групи според ХАМА скалата. Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со блага анксиозност (70% наспроти 42%); несигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со блага до умерена анксиозност (20% наспроти 36%); несигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со умерена до тешка анксиозност (8% наспроти 10%); изразена анксиозност беше регистрирана исто така поретко кај пациентите од ИГ (2% наспроти 12%), со гранична статистичка сигнификантна разлика.

На петтиот преглед, просечниот скор на ХАМА скалата беше $14,4 \pm 6,4$ во ИГ, а $20,28 \pm 8,2$ во КГ; разликата од просечни 5,88 скорa беше статистички сигнификантна. Добиените резултати покажуваат сигнификантно пониски скорови на скалата кои ги имаа пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот.

Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМА, при петтиот преглед, 74% од испитаниците од ИГ имаа блага анксиозност наспроти 40% од испитаниците од КГ; 18% од испитаниците од ИГ имаа блага до умерена анксиозност наспроти 42% од КГ; умерена до изразена анксиозност имаа подеднаков процент испитаници од двете групи (6%); кај 2% од испитаниците од ИГ и 12% од КГ беше дијагностицирана изразена анксиозност.

Степенот на анксиозност помеѓу пациентите од двете групи беше статистички сигнификантно различен. Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со блага анксиозност (74% наспроти 40%) и сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со блага до умерена анксиозност (18% наспроти 42%). На граница на статистичка сигнификантност беше разликата во понискиот процент на пациенти со изразена анксиозност во ИГ наспроти процентот во КГ (2% наспроти 12%).

На последната, шеста контрола, пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок ХАМА скор од пациентите третирани само медикаментозно ($14,12 \pm 6,5$ наспроти $20,26 \pm 8,4$).

Според категоризацијата на вкупниот резултат на ХАМА скалата, по завршеното антидепресивно лекување, 72% од ИГ и 40% од пациентите од КГ имаа блага анксиозност, 22% од пациентите од ИГ и 40% од КГ имаа блага до умерена анксиозност, 4% од пациентите од ИГ и 10% од КГ имаа умерена до изразена анксиозност, и 2% од пациентите од ИГ и 10% од КГ имаа изразена анксиозност.

Динамиката на намалување на скорот на ХАМА скалата во испитуваната и контролната група во текот на антидепресивниот третман беше со евидентно различен тренд на намалување на анксиозните симптоми кај двете групи испитаници.

При анализа на добиените скорови на ХАМА скалата за анксиозност можеме да заклучиме дека кај испитаниците од ИГ се добија пониски скорови, што значи изразено посилен тераписки одговор во споредба со скоровите на испитаниците од КГ, што е во согласност со истражувањето на Chen Y. и соработниците^[100]. До слични резултати дошле Cozzolino M. и соработниците кои кај испитаниците од нивното истражување измериле сигнификантно намалување на симптомите на анксиозност и подобрување на концентрацијата и меморијата^[101].

Просечниот скор на Хамилтоновата скала за процена на депресивност (ХАМД) кај испитаниците од ИГ за време на првиот преглед, односно на почетокот на антидепресивниот третман, изнесуваше $17,98 \pm 5,7$, додека кај испитаниците од КГ изнесуваше $18,42 \pm 6,1$. Овие скорови кај двете групи испитаници беа без статистичка сигнификантна разлика, што значи дека тие имаа речиси идентични почетни скорови.

Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМД скалата, на почетокот на лекувањето пациентите од испитуваната група најчесто имаа тешка депресија, по што следуваа пациентите со умерена депресија (32% и 28%, соодветно), а пациентите од контролната група најчесто имаа умерена депресија, по што следуваа оние со многу тешка депресија (34% и 28%, соодветно).

На вториот преглед, просечниот скор на ХАМД скалата за депресија изнесуваше $15,56 \pm 5,4$ кај испитаниците од ИГ, додека кај испитаниците од КГ просечниот скор изнесуваше $18,30 \pm 6,3$. Разликата од просечни 2,74 скорa беше статистички сигнификантна, што значи дека пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата отколку пациентите третирани само со антидепресиви како монотерапија.

Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМД, на вториот преглед, 4% од пациентите од ИГ и 2% од пациентите од КГ немаа депресија; 30% од пациентите од ИГ и 20% од пациентите од КГ имаа блага депресија; 42% од пациентите од ИГ и 28% од пациентите од КГ имаа умерена депресија; 12% од пациентите од ИГ и 18% од пациентите од КГ имаа тешка депресија; 12% од пациентите од ИГ и 32% од пациентите од КГ имаа

многу тешка депресија. Овие опишани разлики помеѓу двете групи не беа статистички сигнификантни ($p=0,096$).

На вториот преглед беше регистрирано поголемо намалување на скорот на ХАМД скалата за депресија кај пациентите од ИГ отколку кај оние од КГ. Просечниот скор на ХАМД сигнификантно се намали за 2,42 скор во ИГ, а несигнификантно се намали за 0,12 скор во КГ. Процентуалното намалување на ХАМД скорот беше за 13,46% во ИГ, а за 0,65% во КГ, што значи дека кај испитаниците од ИГ се постигна побрз антидепресивен ефект споредено со испитаниците од КГ. Ова е особено важно бидејќи се утврди изразена разлика во добиените скорови помеѓу двете групи испитаници со тоа што кај испитаниците од ИГ се постигна побрз антидепресивен ефект.

Овие резултати од нашето истражување се во согласност со студијата на Yamada T. и соработниците кои кај нивните испитаници со рекурентно депресивно растројство утврдиле брзи антидепресивни ефекти регистрирани по неколку неурофидбек третмани ^[102].

Резултатот од ХАМД скалата на третиот преглед беше сигнификантно понизок во групата третирана медикаментозно и со неурофидбек методот во споредба со групата третирана само со антидепресиви. Во ИГ просечниот скор на оваа скала беше $14,50 \pm 5,5$, а во КГ $17,56 \pm 6,2$.

На третиот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМД, 6% од испитаниците од ИГ беа без отстапувања наспроти 4% од испитаниците од КГ; блага депресија имаа 36% од испитаниците од ИГ и 26% од КГ; умерена депресија имаа 44% од испитаниците од ИГ и 26% од КГ; кај 4% од пациентите од ИГ и 14% од КГ беше дијагностицирана тешка депресија, а кај 10% од пациентите од ИГ и 30% од КГ многу тешка депресија. Степенот на депресија според ХАМД помеѓу пациентите од двете групи беше статистички сигнификантно различен. Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со многу тешка депресија (10% наспроти 30%).

На четвртиот преглед, просечниот скор на ХАМД скалата беше $13,46 \pm 5,0$ кај испитаниците од ИГ, додека кај испитаниците од КГ просечниот скор изнесуваше $17,56 \pm 6,2$. Разликата од просечни 4,1 скор беше статистички сигнификантна, при што се регистрираше сигнификантно понизок скор добиен на скалата кај пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот во споредба со испитаниците третирани со медикаментозна монотерапија. Добиените резултати се во согласност со резултатите од истражувањето на Kadosh KС. и соработниците, кои постигнале значајно намалување на депресивните симптоми кај испитаниците во нивната студија ^[103].

На четвртиот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ХАМД, 10% од испитаниците од ИГ и 6% од испитаниците од КГ немаа депресија; 42% од испитаниците од ИГ и 22% од КГ имаа блага депресија; 36% од испитаниците од ИГ и 24% од КГ имаа умерена депресија; 6% од испитаниците од ИГ и 26% од КГ имаа тешка депресија; 6% од испитаниците од ИГ и 22% од КГ имаа многу тешка депресија.

Понатаму, се потврди статистичка сигнификантна разлика во ХАМД скорот помеѓу двете групи на петтиот преглед. Просечниот скор на оваа скала изнесуваше $12,42 \pm 4,9$ во ИГ, а $17,54 \pm 6,2$ во КГ, со разлика од просечни 5,12 сора. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата отколку пациентите третирани само со антидепресиви како монотерапија.

Статистичка сигнификантна разлика се потврди во степенот на депресија помеѓу двете групи на петтиот преглед. Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа несигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ без отстапување (12% наспроти 8%, $p=0,5$), сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со блага депресија (48% наспроти 18%), несигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со умерена депресија (32% наспроти 20%), сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со тешка депресија (2% наспроти 30%), и сигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со многу тешка депресија (6% наспроти 24%).

На шестиот, последен преглед, помеѓу испитуваната и контролната група беше добиена разлика во просечниот скор на ХАМД скалата од 5,34 сора ($11,92 \pm 5,2$ наспроти $17,26 \pm 5,9$), со статистичка сигнификантна разлика. На последниот преглед, пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок скор на ХАМД скалата за депресија од пациентите третирани само медикаментозно. Овие резултати се во корелација со резултатите добиени во истражувањето на Melnikov M.Y. и соработниците, кои по зададените 8 тренинзи ја мереле ефикасноста и промените во мозокот со помош на невроимицинг методот - функционална магнетна резонанца (фМР). Авторите заклучиле дека фМР неурофидбек тренингот има потенцијал како нефармаколошки третман на пациентите со блага и умерена депресивна епизода ^[104].

Според категоризацијата на вкупниот резултат на ХАМД скалата, по завршеното антидепресивно лекување, 12% од ИГ и 8% од пациентите од КГ немаа депресија; 56% од пациентите од ИГ и 18% од КГ имаа блага депресија; 26% од пациентите од ИГ и 24% од КГ имаа умерена депресија; тешка депресија имаа само пациентите од КГ (30%), а 6% од пациентите од ИГ и 20% од КГ имаа многу тешка депресија. Пациентите од двете групи сигнификантно се разликуваа во однос на степеност на депресија. Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со блага депресија (56% наспроти 18%), сигнификантно понизок процент на испитаници од ИГ со тешка депресија (0% наспроти 30%) и сигнификантно понизок процент на испитаници од ИГ со многу тешка депресија (6% наспроти 20%).

Динамиката на разликата во намалувањето на скорот на ХАМД скалата во испитуваната и контролната група во текот на антидепресивниот третман беше евидентна, при што е прикажана значајна разлика во трендот на намалување на скоровите. Тоа значи дека кај испитаниците од ИГ се постигна значително изразен антидепресивен ефект во споредба со испитаниците од КГ. Добиените резултати од нашето истражување не се во согласност со резултатите од истражувањето на Zotev B. и соработниците, кои утврдиле

присуство на модулирање на невралната активност, но без значителни клинички ефекти во намалаување на депресивната симптоматологија ^[105].

Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек (ИГ) имаа значајно понизок скор на ХАМД скалата за проценка отколку пациентите третирани само со антидепресиви (КГ), а исто така антидепресивниот ефект беше значително побрз кај испитаниците од ИГ во споредба со испитаниците од КГ. Добиените резултати од нашето истражување се во согласност со резултатите добиени при истражувањата на Wang SY. и соработниците, кои заклучиле дека неурофидбек методот има позитивен ефект врз афективните симптоми кај депресивни пациенти. Поради минималните несакани ефекти, ниската цена, неинвазивен метод на третман, неурофидбек се наметнува како дополнителна невромодулаторна алатка за аугментација на медикаментозен третман на афективни растројства ^[106].

Следен психодијагностички инструмент кој го користевме во истражувањето беше ЦГИ скалата или скалата за глобален клинички впечаток, која ја задававме при секој преглед кај испитаниците од двете групи ^[87]. На почетокот на антидепресивниот третман, пациентите од двете групи имаа сличен скор на ЦГИ скалата ($10,04 \pm 2,8$ и $10,58 \pm 2,2$, соодветно во испитуваната и контролната група).

Просечниот скор на ЦГИ скалата на вториот преглед изнесуваше $8,82 \pm 2,5$ во ИГ, а $10,32 \pm 2,5$ во КГ, и разликата од просечни 1,5 сора беше статистички сигнификантна. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на ЦГИ од пациентите третирани само со антидепресиви како монотерапија.

На вториот преглед, согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ЦГИ скалата, кај 40% од пациентите од испитуваната група и 26% од пациентите од КГ беше регистрирано изразено/значително подобрување; кај 56% од пациентите од двете групи беше регистрирано лесно/благо поодбрување, додека кај 4% од пациентите од ИГ и 18% од пациентите од КГ беше регистрирано лесно влошување или, пак, немаше промени. Овие добиени резултати или тестираната разлика помеѓу двете групи беа на граница на статистичка сигнификантност.

На вториот преглед беше регистрирано поголемо намалување на вкупниот скор на ЦГИ скалата во ИГ отколку во КГ. Просечниот скор на скалата за глобален клинички впечаток сигнификантно се намали за 1,22 сора во ИГ, а за 0,26 сора во КГ. Процентуалното намалување на ЦГИ скорот беше за 12,15% кај испитаниците во ИГ, а за 2,46% кај испитаниците во КГ. Тоа значи дека кај испитаниците од ИГ по првите две недели од третманот побрзо се постигнал подобар клинички впечаток во споредба со клиничкиот впечаток кај испитаниците од КГ. Добиените резултати од нашето истражување се во корелација со истражувањата на Lee YJ. и соработниците и Cheon EJ. и соработниците, кои ја употребувале оваа скала за проценка на ефикасноста на неурофидбек методот при третманот на депресивните симптоми кај нивните испитаници ^[107,108].

Пациентите од ИГ имаа сигнификантно понизок ЦГИ скор на третиот преглед отколку пациентите од КГ ($8,18 \pm 2,5$ наспроти $9,82 \pm 2,4$). Глобалниот клинички впечаток

не се разликуваше сигнификантно помеѓу двете групи на третиот преглед, направен согласно категоризацијата на вкупниот резултат на ЦГИ.

Изразено/значително подобрување имаа незначајно почесто пациентите од ИГ (56% наспроти 34%), лесно/благо подобрување имаа незначајно поретко пациентите од ИГ (38% наспроти 56%), без промени во однос на подобрувањето/лесно влошување имаа незначајно поретко пациентите од ИГ (6% наспроти 10%).

Просечниот скор на ЦГИ скалата на четвртиот преглед беше $7,66 \pm 2,2$ кај испитаниците од ИГ, а $9,66 \pm 2,6$ кај испитаниците од КГ, и разликата од 2 просечни сора беше статистички сигнификантна. Сигнификантно понизок скор на скалата имаа пациентите третирани медикаментозно и со неурофидбек методот.

Понатаму, се потврди статистичка сигнификантна разлика во глобалниот клинички впечаток помеѓу двете групи на четвртиот преглед. Споредбата на двете групи во однос на поединечните категории на скалата покажа сигнификантно повисок процент на пациенти од ИГ со изразено/значително подобрување (62% наспроти 38%); несигнификантно понизок процент на пациенти од ИГ со лесно/благо подобрување (36% наспроти 50%); без промени/лесно влошување беше регистрирано исто така поретко кај пациентите од ИГ (2% наспроти 12%), со гранична статистичка сигнификантна разлика.

На петтиот преглед беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во ЦГИ скорот помеѓу двете групи. Просечниот скор на оваа скала изнесуваше $7,50 \pm 2,1$ кај испитаниците во ИГ, а $9,62 \pm 2,5$ кај испитаниците во КГ, со разлика од просечни 2,12 сора. Добиените резултати во нашето истражување укажуваат дека пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на скалата во споредба со пациентите третирани само со антидепресиви. Овие резултати не се во согласност со податоците добиени од страна на Alkoby O. и соработниците, кои констатирале дека и покрај одредените позитивни ефекти на третманот со неурофидбек, сè уште недостасуваат цврсти докази за неговата ефикасност во третманот на пациенти со афективни растројства. Тие заклучиле дека тоа се должи на фактот што голем број од студиите се изведуваат на мал број испитаници, а како дополнителен недостаток овие автори наведуваат дека при третманот се користат различни тераписки протоколи од кои не може да се донесе дефинитивен заклучок за нивната ефикасност ^[109].

На петтиот преглед, пациентите од испитуваната и контролната група не се разликуваа сигнификантно во однос на интерпретацијата на вкупниот резултат на ЦГИ скалата анализирана по категории.

Изразено/значително подобрување незначајно почесто беше регистрирано кај испитаниците од ИГ (60% наспроти 42%), лесно/благо подобрување и без промени/лесно влошување беше незначајно поретко регистрирано кај испитаниците од ИГ (38% наспроти 48% и 2% наспроти 10%, соодветно).

На последната, шеста контрола, ЦГИ скалата имаше просечен скор од $7,34 \pm 2,4$ кај испитаниците од ИГ, а $9,54 \pm 2,5$ кај испитаниците од КГ, и разликата од просечни 2,2 сора беше статистички сигнификантна. Пациентите третирани медикаментозно и со

неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок скор на скалата за глобален клинички впечаток од пациентите третирани само медикаментозно.

Овие резултати се во делумна согласност со резултатите на Fernandez Alvarez J. и соработниците, чија мета-анализа на 15 студии утврдила делумна или умерена ефикасност на неурофидбек методот во намалување на депресивната симптоматологија ^[110].

Согласно интерпретацијата на вкупниот резултат на ЦГИ скалата, на крајот на антидепресивниот третман испитаниците од ИГ почесто отколку испитаниците од КГ имаа изразено/значително подобрување (66% наспроти 42%), а поретко лесно/благо подобрување, и немаа промени/лесно влошување (30% наспроти 50% и 4% наспроти 8%, соодветно). Опишаните разлики во дистрибуцијата на пациентите од двете групи во однос на поединечните квалитети на скалата за глобален клинички впечаток беа недоволни за статистичка сигнификантност.

Регистрираната динамика на разлика во намалување на скорот на ЦГИ скалата во испитуваната и контролната група во текот на антидепресивниот третман е впечатлива при што може да се забележи дека кривата на ИГ е значително со поголем пад од онаа на КГ.

Нашите резултати се во согласност со резултатите на Patil AU. и соработниците, кои во својата мета-анализа заклучиле дека неурофидбек методот во последно време добива на значење во третманот на пациенти со рекурентно депресивно растројство ^[111]. Најголем дел од ревидираните студии укажуваат на тоа дека неурофидбекот ги подобрува депресивните симптоми кај овие пациенти со што се наметнува како потенцијално ефикасен метод на избор. Понатаму се наведува дека се работи за еден вид персонализиран третман, што исто така е во согласност со нашето истражување.

Што се однесува до ефикасноста на неурофидбек методот, неколку студии, како оние на Volea Almanac VM и соработниците и Saeedi H. и соработниците, ја истражуваат ефикасноста на методот и понатаму ја промовираат употребата на овој персонализиран ветувачки метод како дополнителна терапија на веќе отпочнатата медикаментозна терапија со антидепресивни лекови ^[112,113].

Со оглед на неинвазивната природа на неурофидбек методот, тој може да биде многу корисна нефармаколошка и персонализирана алатка како дополнителна терапија во третманот на афективните растројства, како што впрочем заклучуваат и Jiang Y. и соработниците во своето истражување ^[114].

Ефикасноста на методот може да се мери во квантитативна и во квалитативна смисла. Квантитативната ефикасност може да се регистрира во намалување на скоровите во скалите за проценка, а квалитативната ефикасност во намалување на симптоматологијата и подобрување на целокупното функционирање на индивидуата, како и подобрување на квалитетот на живот на пациентите.

7 ЗАКЛУЧОЦИ

Врз основа на резултатите до кои дојдовме во нашето истражување и релевантните податоци од достапната литература можеме да ги извлечеме следните заклучоци:

1. Испитаниците од испитуваната и контролната група беа хомогени во однос на полот, односно разликата во половата структура на двете групи беше статистичка несигнификантна.
2. Не постоеше статистички значајна асоцијација на параметарот степен на образование и изразеност на клиничката слика од социо-демографскиот прашалник во нашето истражување.
3. Должината на траење на болеста не се разликуваше сигнификантно во зависност од терапискиот модалитет, односно болеста во двете групи испитаници најчесто почнала пред пократко од 5 години од почетокот на третманот.
4. Во однос на поставената дијагноза, рекурентното депресивно растројство - F33 беше најчестиот тип на дијагноза во двете групи (74% и 60% во испитуваната и контролна група, соодветно).
5. При анализа на параметарот кој се однесува на актуелниот медикаментозен третман, испитаниците од двете групи беа третирани со приближно подеднаква распределба на видот на антидепресивни лекови.
6. Постоеше статистички сигнификантна разлика во динамиката на намалување на скорот на БДИ помеѓу испитуваната и контролната група, при што се регистрира поизразено намалување на депресивните симптоми кај испитаниците од ИГ во споредба со испитаниците од КГ.
7. Пациентите третирани со антидепресиви и со неурофидбек имаа значајно понизок скор на ХАМД скалата отколку пациентите третирани само со антидепресиви, а воедно и антидепресивниот ефект беше значително побрз кај испитаниците од ИГ во споредба со испитаниците од КГ.
8. Испитаниците третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок ХАМА скор од испитаниците третирани само медикаментозно, односно кај испитаниците од ИГ се доби побрз тераписки одговор во редукција на симптомите на анксиозност споредено со терапискиот одговор кај испитаниците од КГ.
9. Постоеше статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи испитаници што се однесува до вкупниот скор на МоКА скалата, при што беше регистрирано

поголемо зголемување кај ИГ отколку кај КГ на последниот преглед, па така овие добиени резултати одат во прилог на тоа дека неурофидбек третманот овозможи подобро когнитивно функционирање кај испитаниците од ИГ.

10. Испитаниците третирани медикаментозно и со неурофидбек методот имаа сигнификантно понизок скор на ЦГИ од испитаниците третирани само медикаментозно, што значи дека кај испитаниците од ИГ се постигна подобар клинички впечаток во споредба со испитаниците од КГ.
11. Истражувањето покажа дека методот на третман со неурофидбек како аугментација на медикаментозната терапија води до значително подобрување на депресивните и анксиозните симптоми кај испитаниците, како и подобро когнитивно функционирање што евидентно се огледува во скоровите на сите употребени психодијагностички инструменти.
12. Пациентите во ИГ покажаа побрз и поизразен антидепресивен и анксиолитичен ефект во првите две недели од третманот во споредба со пациентите во контролната група, што се согледа преку статистички значајните разлики на скоровите од БДИ, ХАМА и ХАМД скалите. Тоа значи дека овој метод има клиничка ефикасност во постигнување на брз терапевски ефект кој се утврди на психодијагностичките инструменти мерени на првиот контролен преглед којшто се изврши 2 недели од почетокот на третманот.
13. Употребата на неурофидбек методот може да биде значајна невромодулаторна алатка како дополнување во третманот на афективни растројства, особено кај пациенти кај кои не се постигнал потполн терапевски ефект.
14. Овие резултати претставуваат значаен патоказ за креирање нови пристапи за третман на депресија и анксиозност, со ветувачки потенцијал за подобрување на исходите од третманот кај афективните растројства.
15. Поради тоа што се работи за неинвазивен метод со незначителен и прифатлив процент на несакани ефекти, како и релативно ниската цена, сметаме дека постои простор за поголемо вклучување на овој метод во секојдневната клиничка пракса при третман на пациентите со дијагностицирано афективно растројство.
16. Потребни се понатамошни истражувања кои би биле изведени на поголем број испитаници и би се изведувале со подолг период на следење за потврдување на овие наоди и проширување на знаењата за ефективноста на неурофидбек методот во третманот на афективните растројства.

8 КЛИНИЧКА АПЛИКАТИВНОСТ:

1. Нашата клиничка цел со оваа студија беше да го подобриме третманот на пациентите со афективни растројства на нашата клиника и да понудиме нов модерен, дополнителен, невромодулаторен и персонализиран третман во лекувањето на овие состојби.
2. Имавме за цел да обезбедиме современи податоци за пациентите и за лекарите и да поттикнеме понатамошни истражувања во таа насока.
3. Да овозможиме проширување на листата на услуги со дополнителен облик на сеопфатен третман на нашите пациенти.
4. Резултатите добиени од нашето истражување можат да се користат при развивање на понатамошни стратегии за третман на пациенти со афективно растројство кај кои не се постигнал потполн терапевтски ефект.
5. Резултатите од оваа студија се во согласност со актуелната литература и можат да го подобрат третманот на пациентите, да го намалат процентот на пациенти кај кои не се постигнал потполн терапевтски ефект, да превенираат повторна појава на болеста или релапс и да го подобрат нивниот квалитет на живот.

9 ЛІТЕРАТУРА:

- [1] Nemeroff CB. The state of our understanding of the pathophysiology and optimal treatment of depression: state of the science. *Am J Psychiatry*. 2020;177(5):376-386.
- [2] Kaplan HI, Sadock BJ. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1289–1336.
- [3] Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol*. 2007;3:137–58. doi:10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091444
- [4] Milner, A., Krnjacki, L., & LaMontagne, A. D. (2018). Unemployment and suicide: Evidence for a causal association? *Journal of Epidemiology & Community Health*, 72(11), 1031–1036.
- [5] World Health Organization. Depressive disorder (depression). WHO. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accessed 2024 Nov 10.
- [6] Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-2312.
- [7] World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: WHO; 1992.
- [8] Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;420:21-7. doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x.
- [9] Heo M, Murphy CF, Fontaine KR, Bruce ML, Alexopoulos GS. Population projection of US adults with lifetime experience of depressive disorder by age and sex from year 2005 to 2050. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Dec;23(12):1266-70. doi: 10.1002/gps.2061. PMID: 18500691; PMCID: PMC3207493
- [10] Van de Velde S, Bracke P, Levecque K. Gender differences in depression in 23 European countries: Cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc Sci Med*. 2010 Jun;71(2):305-13.
- [11] Albert P. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci*. 2015;40(4):219-21. doi: 10.1503/jpn.150205
- [12] Schuch JJ, Roest AM, Nolen WA, Penninx BW, de Jonge P. Gender differences in major depressive disorder: results from the Netherlands study of depression and anxiety. *J Affect Disord*. 2014 Mar;156:156-63. [PubMed+1PubMed+1](#)

- [13] Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression: Critical review. *Br J Psychiatry*. 2000 Dec;177:486-92. [Cambridge University Press & Assessment](#)
- [14] Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull*. 2017 Aug;143(8):783-822. [PubMed](#)
- [15] Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. 2017 Feb;4(2):146-158. [PubMed+IPMC+1](#)
- [16] Sloan DM, Sandt AR. Gender differences in depression. *Expert Rev Neurother*. 2006 May;6(5):705-11. [journals.sagepub.com](#)
- [17] Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Gender differences in depressive symptom profile: Results from nationwide general population surveys in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015 Nov;30(11):1659-65.
- [18] McQuaid JR, Buelt A, Capaldi V, et al. The management of major depressive disorder: synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2022;175(10):1440-1451. [AAFP](#)
- [19] Yang C, Dong X, Zong X. Frequency Feature Fusion Graph Network for Depression Diagnosis via fNIRS. *arXiv*. 2025 Apr 29. [arXiv](#)
- [20] Saeedi A, Maghsoudi A, Rahatabad FN. Depression Diagnosis and Drug Response Prediction via Recurrent Neural Networks and Transformers Utilizing EEG Signals. *arXiv*. 2023 Mar 9. [arXiv](#)
- [21] Jaseja H. Electroencephalography in the diagnosis and management of treatment-resistant depression with comorbid epilepsy: a novel strategy. *Gen Psychiatr*. 2023;36(2):e100868. [ncbi.nlm.nih.gov](#)
- [22] Nassibi A, Papavassiliou C, Rakhmatulin I, Mandic D, Atashzar SF. A Systematic Review of EEG-based Machine Intelligence Algorithms for Depression Diagnosis, and Monitoring. *arXiv*. 2025 Mar 25. [arXiv](#)
- [23] Karabin T, et al. The monoamine theory of depression as a target to effective pharmacotherapy. *Curr Issues Pharm Med Sci*. 2023;36(2):108–13
- [24] Iversen L. The monoamine hypothesis of depression. In: *Biology of Depression*. Wiley; 2005. p. 71–86.
- [25] Calabrese F, Rossetti AC, Racagni G, Gass P, Riva MA, Molteni R. Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;38(1):227–36.

- [26] Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun.* 2019;81:24–40.
- [27] Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46–56.
- [28] Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(10):1121–8.
- [29] Duman RS, Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367(1601):2475–2484.
- [30] Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol.* 2008 Dec;76(6):909–922. doi:10.1037/a0013075.
- [31] Oud M, de Winter L, Vermeulen-Smit E, et al. Effectiveness of CBT for children and adolescents with depression: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur Psychiatry.* 2019;57:33–45. [BioMed Central](#)
- [32] Sarris J, O'Neil A, Coulson CE, Schweitzer I, Berk M. Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry.* 2014 Dec 19;14:107. doi:10.1186/1471-244X-14-107.
- [33] European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression – Scientific guideline. Amsterdam: European Medicines Agency; 2018.
- [34] U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Major depressive disorder: Developing drugs for treatment. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2018.
- [35] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):1905-1917.
- [36] Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised ed. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976. p. 217–222.
- [37] Herrman H, Patel V, Kieling C, Berk M, Buchweitz C, Cuijpers P, et al. Time for united action on depression: A Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet.* 2022 Mar 5;399(10328):957-1022. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02141-3.
- [38] Heissel A, Heinen D, Brokmeier LL, et al. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Br J Sports Med.* 2023;57(16):1049-1057. [AAFP](#)

- [39] Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, et al. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med.* 2005;28(1):1-8. [AAFP](#)
- [40] Bridle C, Spanjers K, Patel S, et al. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2012;201(3):180-185. [AAFP](#)
- [41] Radkhah N, Rasouli A, Majnoui A, Eskandari E, Parastouei K. The effect of Mediterranean diet instructions on depression, anxiety, stress, and anthropometric indices: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Prev Med Rep.* 2023 Oct 10;36:102469. doi: 10.1016/j.pmedr.2023.102469. PMID: 37869542; PMCID: PMC10587518.
- [42] Jacka FN, O’Neil A, Opie R, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the ‘SMILES’ trial). *BMC Med.* 2017;15(1):23. [AAFP](#)
- [43] Muller HHO, Moeller S, Lucke C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) and other augmentation strategies for therapy-resistant depression (TRD): review of the evidence and clinical advice for use. *Front Neurosci.* 2018;12:239. [BioMed Central](#)
- [44] Virtual reality-based biofeedback effective for depressive and anxiety symptoms: Randomized controlled study. *Psychiatry Res.* 2024. [PubMed+1PMC+1](#)
- [45] Micoulaud-Franchi J-A, Geoffroy PA, Fond G, Lopez R, Bioulac S, Philip P. EEG-based neurofeedback for affective disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2023;134:81-94. doi:10.1016/j.clinph.2023.04.012.
- [46] Thibault RT, Lifshitz M, Raz A. The self-regulating brain and neurofeedback: Experimental science and clinical promise. *Cortex.* 2016 Oct;74:247–61. doi:10.1016/j.cortex.2015.10.024.
- [47] Marzbani H, Marateb HR, Mansourian M. Neurofeedback: A comprehensive review on system design, methodology, and clinical applications. *Biol Psychol.* 2016;112:1-18. doi:10.1016/j.biopsycho.2015.12.008.
- [48] Peeters F, Oehlen M, Ronner J, van Os J, Lousberg R. Neurofeedback as a treatment for major depressive disorder – a pilot study. *PLoS One.* 2014 Mar 18;9(3):e91837. doi:10.1371/journal.pone.0091837
- [49] McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry.* 2023 Oct;22(3):394-412. doi: 10.1002/wps.21120.

- [50] Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*. 2007;52(1):46-54.
- [51] Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P, et al. The prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2021 Mar 16;82(2):20m13699. doi: 10.4088/JCP.20m13699.
- [52] Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2001 Jan;158(1):131-4. doi: 10.1176/appi.ajp.158.1.131. PMID: 11136647.
- [53] Ijaz S, Davies P, Williams CJ, et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018(5):CD010558. [AAFP](#)
- [54] Pettorruso M, Di Lorenzo G, Benatti B, et al. Overcoming treatment-resistant depression with machine-learning based tools: a study protocol combining EEG and clinical data to personalize glutamatergic and brain stimulation interventions (SelecTool Project). *Front Psychiatry*. 2024;15:1436006. [Frontiers](#)
- [55] Richardson E, Patterson R, Meltzer-Brody S, McClure R, Tow A. (As above) – this review covers TRD molecular mechanisms and management: “Treatment-resistant depression: molecular mechanisms and management.” *Mol Biomedicine*. 2024;5:43. doi:10.1186/s43556-024-00205-y.
- [56] Recco K, Bonetto GG, Lupo C, et al. Treatment-Resistant Depression in America Latina study: one-year follow-up of treatment resistant depression patients under standard of care. *Front Psychiatry*. 2023;14:1221746. [Frontiers](#)
- [57] Piech GM, et al. Challenges in management of treatment-resistant depression. *Biul GI Bibliot Lek*. 2024;57(383):199–210. [Sciendo](#)
- [58] Mehta S, et al. Deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Brain Stimul*. 2024. [sciencedirect.com](#)
- [59] Gogulski J, Ross JM, Talbot A, et al. Personalized rTMS for Depression: A Review. *arXiv*. 2022 Jun 27. [arXiv](#)
- [60] Myles P, Kulkarni J. Nitrous oxide lifts gloom on treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2024. [heraldsun](#)
- [61] Mehta S, et al. Deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Asian J Psychiatry*. 2024;96:104032. [sciencedirect.com](#)

- [62] Australia's psychedelic drug trials for PTSD and depression show promising results. Courier Mail. 2024 Aug 10. [couriermail](#)
- [63] McIntyre RS, Lee Y, Mansur RB, et al. The role of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2021;290:138-148.
- [64] Vasiliu O. Esketamine for treatment-resistant depression: A review of clinical evidence. *Exp Ther Med.* 2023;25(3):111. [spandidos-publications.com+1SELF+1](#)
- [65] Jobnah S, Latifeh Y, Al Kabani D, et al. Ketamine and chronic treatment-resistant depression: real-world practice and after relapse. *BMC Psychiatry.* 2024;24:745. [BioMed Central](#)
- [66] Glue P, et al. Taking ketamine pills twice a week 'stops depression in its tracks', study finds. *The Sun.* 2024 Jun 15. [The Sun](#)
- [67] MIRA Pharmaceuticals Sees Positive Trial Results for Ketamir-2. *Wall Street Journal.* 2024 Apr 10. [SELF+2WSJ+2Investor's Business Daily+2](#)
- [68] Verywell Health. Spravato Nasal Spray Can Now Be Used Alone for Treatment-Resistant Depression. 2025. [Verywell Health](#)
- [69] Buchmayer F, Kasper S. Overcoming the myths of esketamine administration: different and not difficult. *Front Psychiatry.* 2023;14:1279657. [BioMed Central](#)
- [70] Liu P, Zhang SS, Liang Y, et al. Efficacy and safety of esketamine combined with antidepressants for treatment-resistant depression: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:2855–2865. [BioMed Central](#)
- [71] Rognoni C, Falivena C, Costa F, et al. Cost-utility analysis of esketamine for patients with treatment-resistant depression in Italy. *Pharmacoeconomics.* 2023;
- [72] Bauer M, Whybrow PC. Role of thyroid hormone therapy in depressive disorders. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(11):2341–2347. [BioMed Central](#)
- [73] Qiao D, Liu H, Zhang X, et al. Exploring the potential of thyroid hormones to predict clinical improvements in depressive patients: a machine learning analysis of the real-world based study. *J Affect Disorders.* 2022;299:159–165. [BioMed Central](#)
- [74] Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1637-1648. [AAFP](#)
- [75] Raison CL, Sanacora G, Woolley J, et al. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(9):843-853. [AAFP](#)

- [76] Black N, Stockings E, Campbell G, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):995-1010. [AAFP](#)
- [77] Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. 2nd ed. San Antonio (TX): Psychological Corporation; 1996.
- [78] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56–62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56.
- [79] Asghar J, Arain SM, Hussain J, Bashir H, Iqbal R. A randomized clinical trial comparing two treatment strategies, evaluating the meaningfulness of HAMD rating scale in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2022 May 27;13:873693. doi:10.3389/fpsyt.2022.873693.
- [80] Boessen R, van den Brink W, de Boer D, Gijsman HJ. Comparing HAMD17 and HAMD subscales on their ability to differentiate active treatment from placebo in randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2013 Mar;145(3):363-9. doi: 10.1016/j.jad.2012.08.026.
- [81] Carrozzino D, Bech P, Patrascu E, Moeller SB, Hofmann B, Tomba E. The Hamilton rating scales for depression: A critical review of clinimetric properties of different versions. *Psychother Psychosom*. 2020;89(3):133-50. doi: 10.1159/000506879.
- [82] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959 Mar;32(1):50-5. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
- [83] Jeong H, Lee B. Psychometric properties and factor structure of the Hamilton anxiety rating scale among Korean university students during COVID-19. *Open Psychol J*. 2024 Feb 1;17(1). doi: 10.2174/0118743501268244231108104216.
- [84] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [85] Carson N, Leach L, Murphy KJ. *A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores*. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Feb;33(2):379–88. doi:10.1002/gps.4756.
- [86] Julayanont P, Tangwongchai S, Hemrungronj S, Tunvirachaisakul C, Unwongse K, Suwanpatoomlerd S, et al. *The Montreal Cognitive Assessment - Basic: a screening tool for mild cognitive impairment in illiterate and low-educated elderly adults*. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Dec;63(12):2550–4. doi:10.1111/jgs.13820.
- [87] Morrens J, Mathews M, Popova V, Borentain S, Rive B, Gonzalez Martin Moro B, Jamieson C, Zhang Q. Use of Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) to assess response to antidepressant treatment in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:1575–1583. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35707064/>

- [88] Xia Z, Yang PY, Chen SL, Zhou HY, Yan C. Uncovering the power of neurofeedback: a meta-analysis of its effectiveness in treating major depressive disorders. *Cereb Cortex*. 2024 Jun 4;34(6):bhae252. doi: 10.1093/cercor/bhae252. PMID: 38889442
- [89] Latas M, Stefanovski B, Mihaljević-Peleš A, Memić Serdarević A, Pajević I, Radulović NZ, et al. Diagnostic psychiatric and somatic comorbidity in patients with depression in the Western Balkan countries. *PLoS ONE*. 2024;19(1):e0295754. doi: 10.1371/journal.pone.0295754.
- [90] Dias AM, van Deusen A. A new perspective on EEG-based neurofeedback for major depressive disorder. *Neurosci Lett*. 2021;742:135564. doi:10.1016/j.neulet.2021.135564.
- [91] Sitaram R, Ros T, Stoeckel L, Haller S, Scharnowski F, Lewis-Peacock J, et al. Closed-loop brain training: The science of neurofeedback. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(2):86-100. doi:10.1038/nrn.2016.164.
- [92] Linden DEJ, Habes I, Johnston SJ, Linden S, Tatineni R, Subramanian L, et al. Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS One*. 2012 Jun 4;7(6):e38115. doi:10.1371/journal.pone.0038115.
- [93] Peeters F, Oehlen M, Ronner J, van Os J, Lousberg R. Neurofeedback as a treatment for major depressive disorder: a pilot study. *PLoS One*. 2014;9(3):e91837. doi:10.1371/journal.pone.0091837.
- [94] Dobbins ICS, Bastos M, Ratis RC, Silva WCFND, Bonini JS. Effects of neurofeedback on major depressive disorder: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2023 Jul 21;21:eRW0253. doi: 10.31744/einstein_journal/2023RW0253. PMID: 37493834; PMCID: PMC10356125.
- [95] Trambaiolli LR, Kohl SH, Linden DEJ, Mehler DMA. Neurofeedback training in major depressive disorder: A systematic review of clinical efficacy, study quality and reporting practices. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jun;125:33-56. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.02.015. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33587957
- [96] Choi SW, Chi SE, Chung SY, Kim JW, Ahn CY, Kim HT. Is alpha wave neurofeedback effective with randomized clinical trials in depression? A pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2011;36(4):285–300. doi:10.1007/s10484-011-9161-y
- [97] Wang Y, Jiang T, Zhang W, Oathes DJ, Hushlak JM, Song Y, et al. Individualized alpha neurofeedback training improves emotion regulation and cognitive performance in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:698. doi:10.3389/fnhum.2016.00698
- [98] Linden DEJ, Turner DL, Jaskowski P, Meyer R, Leuchter AF. Targeting the affective brain: Real-time fMRI neurofeedback as a treatment tool for depression. *Trends Cogn Sci*. 2020;24(9):719-732. doi:10.1016/j.tics.2020.06.007.

- [99] Hou Y, Zhang S, Li N, Huang Z, Wang L, Wang Y. Neurofeedback training improves anxiety trait and depressive symptom in GAD. *Brain Behav.* 2021;11(3):e02024. doi:10.1002/brb3.2024. [PubMed Central+1Wiley Online Library+1](#)
- [100] Chen Y, Xiao Y, Belkacem AN, Lu Y, Wang Y, Yi W, et al. Efficacy evaluation of neurofeedback -based anxiety relief. *Front Neurosci.* 2021;15:746. doi:10.3389/fnins.2021.746. [PubMed+1PubMed Central+1](#)
- [101] Cozzolino M, De Luca R, Di Corrado D, Coco M, Perciavalle V, Di Nuovo S. Enhancing working memory and reducing anxiety in university students: A neurofeedback approach. *Brain Sci.* 2024;14(6):578. doi:10.3390/brainsci14060578. [MDPI](#)
- [102] Yamada T, Hashimoto R, Yahata N, Ichikawa N, Yoshihara Y, Okamoto Y, et al. Antidepressive effect of left dorsolateral prefrontal cortex neurofeedback in patients with major depressive disorder: A preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(6):294–300. doi:10.1111/pcn.12996.
- [103] Kadosh KC, Staicu AM, Wu M, Brennan BP, Avena-Koenigsberger A, Liston C, et al. Real-time fMRI neurofeedback training for emotion regulation in major depression: A randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(6):1249-1256. doi:10.1038/s41386-018-0126-5.
- [104] Melnikov MY, Bezmaternykh DD, Savelov AA, Kiryasov IA, Sharaev MG, Razoumnikova OM, et al. Real-time fMRI neurofeedback compared to cognitive behavioral therapy in a pilot study for the treatment of mild and moderate depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023;273(5):1139–49. doi:10.1007/s00406-022-01462-0.
- [105] Zotev V, Yuan H, Misaki M, Phillips R, Young KD, Feldner MT, et al. Correlation between amygdala BOLD activity and frontal EEG asymmetry during real-time fMRI neurofeedback training in patients with depression. *Neuroimage Clin.* 2016;11:224–38.
- [106] Wang SY, Lin IM, Peper E, Chen YT, Tang TC, Yeh YC, Tsai YC, Chu CC. The efficacy of neurofeedback among patients with major depressive disorder: Preliminary study. *NeuroRegulation.* 2016 Sep 1;3(3):127-. DOI: <https://doi.org/10.15540/nr.3.3.127>
- [107] Lee YJ, Lee GW, Seo WS, Koo BH, Kim HG, Cheon EJ. Neurofeedback treatment on depressive symptoms and functional recovery in treatment-resistant patients with major depressive disorder: an open-label pilot study. *J Korean Med Sci.* 2019 Oct 28;34(42):e287.
- [108] Cheon EJ, Koo BH, Choi JH. The efficacy of neurofeedback in patients with major depressive disorder: an open labeled prospective study. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2016 Mar;41(1):103–10.
- [109] Alkoby O, Abu-Rmileh A, Shriki O, Todder D. Can we predict who will respond to neurofeedback? A review of the inefficacy of neurofeedback in treating depression. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:1-10.

- [110] Fernández-Alvarez J, Grassi M, Colombo D, Botella C, Cipresso P, Perna G, et al. Efficacy of bio- and neurofeedback for depression: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2022 Jan;52(2):201–16
- [111] Patil AU, Lin C, Lee SH, Huang HW, Wu SC, Madathil D, Huang CM. Review of EEG-based neurofeedback as a therapeutic intervention to treat depression. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2023 Mar;329:111591. doi: 10.1016/j.psychresns.2023.111591. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36682174; PMCID: PMC9837232.
- [112] Bolea-Alamanac BM, Liddle EB, Groom MJ, Liddle PF. Neurofeedback training for major depressive disorder: Effects on depressive symptomatology and resting-state connectivity. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2019;287:27-34. doi:10.1016/j.psychresns.2019.02.004.
- [113] Saeedi H, Sheibanizadeh A, Akbarfahimi M, Moazzami K, Rahimi A, Mazaheri M. Efficacy of EEG neurofeedback training in patients with major depressive disorder: A randomized controlled trial. *Clin EEG Neurosci.* 2019;50(5):329-337. doi:10.1177/1550059418805005.
- [114] Jiang Y, Li L, Wang J, Chen Y, Tang Z, Xue L, et al. Effects of alpha/theta neurofeedback on depression and rumination: A randomized controlled trial. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(8):1969-1977. doi:10.1016/j.clinph.2020.05.016.

10 БИОГРАФИЈА НА АВТОРОТ

Ас. д-р Александар Ристески е роден на 05.11.1983 година во Скопје. По завршувањето на основното и средното образование, во 2002 година се запишал на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. Дипломирал на 07.11.2008 година, со просечен успех од 8,85. Во тек на студиите стручно се усовршувал во странство, со престој во текот на 2007 година преку студентска размена на Институтот за белодробни заболувања - Сремска Каменица, во Нови Сад, Република Србија, како и следната 2008 година на студентска размена во Клиничкиот центар во Љубљана, Република Словенија. Во 2009 година ја отпочнал специјализацијата по психијатрија, која ја завршил во ноември 2013 година со одличен успех, по што се стекнал со титула специјалист психијатар. Истата 2013 година се вработил на Универзитетската клиника за психијатрија, на Одделот за афективни растројства и растројства поврзани со стрес. Во 2015 година во два наврати стручно се усовршувал со неколку неделен престој за клиничка примена на методата *neurofeedback* во Ростов на Дон – Руска федерација и Загреб, Република Хрватска. Истата 2015 година почнал да го следи третиот циклус на докторски студии на смерот *психијатрија* во областа *клиничка медицина*, и е избран за асистент-докторанд на Медицинскиот факултет во Скопје.

Ас. д-р Ристески е активно вклучен во практичната настава по предметите *медицинска психологија* и *психијатрија*, преку држење вежби на студенти по општа медицина и стоматологија, на Високата медицинска школа, како и на изборниот предмет *медицинска психопатологија* на студенти од Факултетот за драмски уметности во Скопје. Во 2023 година ја започнува супспецијализацијата на смерот *судска психијатрија*. Бил учесник на повеќе стручни симпозиуми, конгреси, научни собири и работилници во земјата и надвор од неа. Активно е вклучен во научно-истражувачката работа на Клиниката во која работи. Има објавено неколку печатени трудови како автор и како коавтор во домашни и странски списанија. Во изминатиот период, на меѓународни конгреси има презентирano трудови од повеќе различни психијатриски области. Постојано се едуцира преку следење на предавања и практични обуки од сферата на психијатријата. Ас. д-р Ристески исто така има дадено свој придонес во преводи и стручно редактирање на книги од областа на психијатријата. Активно се служи со англискиот јазик.

Изјавувам дека докторскиот труд го изработив самостојно, дека уредно ги цитирав сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување на друго звање.

с.р.

Изјавувам дека електронската верзија на овој труд е идентична со печатената верзија.

с.р.