

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука наставно- научног већа

Одлуком Наставно научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-1523/7-8 од 20.02.2013.године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др Ирене Поповић**, под називом:

„АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ ДОПРИНОСЕ НАСТАНКУ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА КОД ДУГОТРАЈНО ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ СХИЗОФРЕНИХ ПАЦИЈЕНАТА НА ТЕРАПИЈИ АТИПИЧНИМ АНТИПСИХОТИЦИМА“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Славица Ђукић- Дејановић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Психијатрија.
2. **Проф. др Драган Раванић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Психијатрија.
3. **Доц. др Срђан Миловановић**, члан, Медицински факултет Универзитета у Београду, ужа научна област Психијатрија.

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Ирена Поповић (девојачко презиме Тончев), рођена је 16.03.1969. год. у Нишу. Основну и средњу медицинску школу завршила је у Нишу са одличним успехом. Студије медицине на Медицинском факултету Универзитета у Нишу завршила је 1992. године са просечном оценом 9,3. Специјализацију из психијатрије на истом факултету завршила 2001.год са одличном оценом. 2008. год. стиче звање Примаријуса. Аутор је и коаутор већег броја научних радова које је презентовала на стручним скуповима у земљи и иностранству. За један рад из области квалитета живота схизофрених болесника добитник је специјалне награде за младе психијатре на Конгресу о квалитету живота одржаном у Бечу 1997. године. Академске докторске студије уписала је школске 2010./11 на Факултету Медицинских наука у Крагујевцу, обзиром на испуњене услове од друге године студија, научно подручје: Неуронауке. Усмени докторски испит положила је јула 2011.са оценом 10. Запослена је у Специјалној болници за психијатријске болести „Горња Топоница“ код Ниша, од 1993. године, актуелно на месту начелника пријемног одељења. Удата је и мајка двојице синова.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе:

Наслов: „ **Анализа фактора који доприносе настанку метаболичког синдрома код дуготрајно хоспитализованих схизофрених пацијената на терапији атипичним антипсихотицима“.**

Предмет: Ова студија ће се бавити анализом различитих фактора (демографских, лабораторијских, клиничких психијатријских) који доприносе развоју метаболичког

синдрома (MetC) у пацијената оболелих од схизофреније, у хоспиталним условима, на дуготрајној терапији атипичним антипсихотицима (рисперидоном, клозапином, одн. оланзапином).

Хипотезе:

1. Група пацијената на рисперидону: примењене средње дневне терапијске дозе лека монотерапијски у трајању дужем од 6 месеци доводе до статистички значајне веће преваленце MetC у односу на друге две студијске групе. Постоје значајни предиктори MetC међу испитиваним факторима (демографским, лабораторијским и клиничким-психијатријским).

2. Група пацијената на оланзапину: примењене средње дневне терапијске дозе лека монотерапијски у трајању дужем од 6 месеци доводе до статистички значајне веће преваленце MetC у односу на друге две студијске групе. Постоје значајни предиктори MetC међу испитиваним факторима (демографским, лабораторијским и клиничким-психијатријским).

3. Група пацијената на клозапину: примењене средње дневне терапијске дозе лека монотерапијски у трајању дужем од 6 месеци доводе до статистички значајне веће преваленце MetC у односу на друге две студијске групе. Постоје значајни предиктори MetC међу испитиваним факторима (демографским, лабораторијским и клиничким-психијатријским).

4. Постоји значајна повезаност између механизма оксидативног стреса и метаболичких поремећаја код примене појединих антипсихотика који су предмет истраживања.

2.3. Подобност кандидата

Кандидаткиња је објавила рад у целини у часопису са рецензијом, где је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

1. Popovic I, Ravanic D, Popovic V, Vladejic S, Stanojevic A, Stojanovic M. „First generation antipsychotics switch with Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients“. *Psychiatria Danubina* 2011; 23(4): 384-388. (M23- 3 бода)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања:

Схизофренија је један од најтежих душевних поремећаја. Рано појављивање болести и тенденција ка хронификацији доприносе релативно високој преваленци од око 1% опште популације. Широка примена нове генерације антипсихотика у последњих петнаестак година, смањила је појаву екстрапирамидалног синдрома који је главни нузефекат терапије класичним антипсихотицима, али је зато изазвала праву епидемију појаве метаболичког синдрома (MetC) и повећала смртност од коронарне болести у овој субпопулацији пацијената. Механизми којим атипични антипсихотици делују на формирање MetC су комплексни. Могу се остваривати индиректно, утицајем на поједине компоненте MetC, као што су централна гојазност, хипертензија, хипергликемија, или пак директним дејством на јетру одн. повећањем серумских липида. Лекови са високим афинитетом за H_1 хистаминске рецепторе одн. $5HT_{2C}$ серотонинске рецепторе утичу на регулацију апетита у хипоталамусу. **CATIE** студија (The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) која је спроведена на великом узорку пацијената показала је да

већ након две недеље од увођења неких SGA у терапију долази до скока укупних триглицерида у серуму, а да је за повећање гликемије, тоталног холестерола у серуму, те БМИ (body mass index) потребно време од минимум 3-4 месеца. **Концепт Метаболичког синдрома (МетС)** развијен је 1988.год. Он се дефинише као поремећај где у пријемчивих индивидуа централна гојазност доводи до компензаторне хиперинзулинемије, хипертензије, атерогене дислипидемије (снижен HDL- холестерол, повећани укупни триглицериди у серуму). Постоје валидни докази да у патогенези поремећаја повезаних са метаболичким синдромом механизми оксидативног стреса имају значајну улогу.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Значај: Студија би требало да да бољи увид у преваленцу метаболичког синдрома у условима дужевремене хоспитализације и (перетежно) монотерапије одређеном врстом атипичног антипсихотика. Издвајањем и дефинисањем предиктивних фактора за настанак МетС у свакој од испитиваних група на одређеном антипсихотику (рисперидон, клозапин, оланзапин), било из групе мерених клиничких (психијатријске скале процене), демографских или лабораторијских параметара, даје могућност да се превентивно делује. Обзиром да је фармакотерапијски третман ових пацијената практично доживотан, превенција је усмерена преваходно на смањење ризика од кардиоваскуларних компликација, и то: индивидуалним терапијски приступом са преласком на метаболички „безбеднији“ антипсихотик, чешћи мониторинг соматских и лабораторијских параметара који се издвоје као значајни предиктори, промена начина исхране што је изводљиво у болничким условима а огледало би се у креирању специфичне дијете за метаболички синдром (до сада у болницама у Србији није стандардизована оваква дијета), те побољшањем режима дневне физичке активности и редукције навике пушења.

Циљ: Издвојити значајне предикторе из сваке од три групе испитиваних фактора (клиничких психијатријских, демографских- соматских, и лабораторијских) који доприносе настанку МетС (дијагностикованог према IDF међународним критеријумима), за сваку од три студијске групе пацијената који примају неки од испитиваних антипсихотика (рисперидон, клозапин, оланзапин) у условима дуготрајне хоспитализације. Установити да ли постоји повезаност између механизма оксидативног стреса и метаболичких поремећаја код примене појединих антипсихотика који су предмет истраживања.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Ефекти дужевремене примене атипичних антипсихотика доста су истраживани у литератури. Централни ефекат који се везује за H_1 и $5HT_{2C}$ антагонизам резултује повећањем апетита, те покретањем у даљем току времена низа каскадних реакција као што су инсулинска резистенција, интолеранција глукозе, дијабетес типа 2, те кардиоваскуларне компликације. Доказан је директни ефекат на јетру након само три недеље терапије клозапином који резултује повећањем серумских липида одн. атерогеном дислипидемијом (de Leon J. et al 2007, Diaz FJ et al. 2009). То је потврдила и **CATIE** студија (The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, 2005.) спроведена на великом узорку пацијената: већ након две недеље од увођења неких атипичних антипсихотика у терапију дошло је до скока укупних триглицерида у серуму, док је за повећање гликемије, тоталног холестерола у серуму, те БМИ потребно време од минимум 3-4 месеца. Оланзапин и клозапин показали су се као антипсихотици који дају значајнији пораст у тежини током времена од кветијапина и рисперидона, док зипрасидон и перфеназин насупрот, дају пад телесне тежине. Студије које прате корелацију клиничких ефеката атипичних

антипсихотика (мерено психијатријским скалама процене) са нежељеним метаболичким ефектима, налазе да паралелно са значајним клиничким побољшањем долази до пораста телесне тежине, пораста БМИ, хипергликемије, те фракцијама липида у серуму. Такође је позната значајна корелација МетС са повишеним вредностима Ц- реактивног протеина у серуму (маркер инфламације). Осим врсте антипсихотика, истраживане су и социо-демографске карактеристике пацијената које корелирају са постојањем МетС. Као фактори предикције високог ризика издвајају: старост, дужина медикације, трајање болести, навика пушења цигарета. Постоје валидни докази да у патогенези поремећаја повезаних са метаболичким синдромом механизми оксидативног стреса имају значајну улогу. Међутим, у доступној литератури нема података о вези оксидативног стреса, метаболичких поремећаја и примене антипсихотичке медикације.

Недостатак ових истраживања је тај да се често ради о нерепрезентативним узорцима, кратком периоду третмана, примењеној полифармацији. Студије се углавном раде у амбулантним условима тако да има ометајућих варијабли као што је исхрана, животне навике. Мали је број истраживања који саопштава резултате везано за дужевремену перманентну и контролисану медикацију. Имајући у виду разноврсност етиолошких фактора у развоју метаболичког синдрома и клиничких последица, постоји научни интерес за фундаментална истраживања и овој области. Интернационалне смернице за лечење схизофреније не поклањају довољно пажње пацијентима са већ постојећим МетС као компликацијом примењене терапије.

2.7. Методе истраживања

А. Врста студије: Истраживање се састоји од **три студије типа „случај- контрола“ (case-control study)**, где свака студија прати групу пацијената на терапији одређеним антипсихотиком (рисперидон, клозапин, оланзапин) у временском периоду дужем од 6 месеци. Обележја студије: клиничка, проспективна, опсервациона, дијагностичка, лабораторијска, контролисана, аналитичка. Случајеви ће бити пацијенти који примају рисперидон, клозапин или оланзапин, и који су развили метаболички синдром, док ће контроле бити пацијенти који примају исте ове антипсихотике, али нису развили метаболички синдром.

Б. Популација која се истражује : Укључује око 250 пацијената хоспитализованих у Специјалној болници за психијатријске болести „Горња Топоница“ код Ниша, под дијагнозом Схизофренија или Схизоафективни поремећај (група F20, одн. F25 по ICD 10 међународној класификацији болести), подељено у три студијске групе у зависности од антипсихотика који прима, након давања информисане сагласности за улазак у студију. Истраживање се спроводи у периоду 01.09.2012.г до 31.03.2013.г.

В. Узорковање: Пацијенти који се укључују у студију морају да задовоље следеће критеријуме: Дијагноза из групе Схизофренија по ИЦД 10 као што је горе наведено, старост пацијената од 25- 65 година, оба пола. На монотерапији атипичним антипсихотиком минимум 6 месеци рисперидоном, клозапином или оланзапином , уз дозвољену пратећу медикацију бензодиазепина или хипнотика. Искључујући критеријуми: терапија антипсихотиком (перманентна) краће од 6 месеци. Постојање паралелних неуропсихијатријских ентитета (епилепсија, деменција, болести зависности); постојање акутних инфекција било које генезе и хроничних инфламаторних стања (реуматоидни артритис); терапија антиинфламаторним/ имunosупресивним лековима;

Г. Инструменти

- PANSS скала за шизофренију,
- BPRS скала брзе психијатријске процене
- IDF међународне смернице за постављање дијагнозе метаболичког синдрома

Д. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле:

- Средња дневна доза испитиваног лека (рисперидона, клозапина одн. оланзапина) у милиграмима, која се израчунава за цео посматрани период праћења, сабирањем појединачних дневних доза лека (увидом у терапијски картон) подељено са бројем дана примања лека.
- дужина континуиране монотерапије једним од три атипична антипсихотика који се прате, у месецима (из медицинске документације- терапијског картона)
- укупна дужина континуираног примања антипсихотика, у месецима (увидом у медицинску документацију)
- Вредност **PANSS скале** за шизофренију- са 30 ајтема на 7-степенуј Ликретовој скали као Total PANSS скор, те сваке од три њене подскеле посебно: Позитивна , Негативна подскала, скала Опште психопатологије.
- Вредност **BPRS скале** брзе психијатријске процене, са 19 ајтема, на 6-степенуј Ликретовој скали.
- социодемографски подаци: пол, старост, дужина трајања болести, број претходних психијатријских хоспитализација, навика пушења цигарета
- дијагностичка категорија шизофреније, по ICD 10 међународној класификацији болести: F20.0 - параноидни тип, F20.1- хебефрени тип, F20.5 резидуални тип, F25.2 - шизоафективни тип;
- БМИ (body mass index), у kg/m^2
- ниво CRP (Ц-реактивног протеина) у серуму, као неспецифичног маркера инфламације, где би се за повишене вредности сматрале оне изнад 5 mg/L.
- Параметри оксидативног стреса: Активност ензима ендogene антиоксидационе заштите организма ће бити одређивана на основу следећег: а) активност супероксид дизмутаза (SOD), б) Активност каталазе, в) активност глутатион-пероксидазе и г) активности глутатион-редуктазе. Одређиваће се производи оксидације: а) супероксид анион, б) водоник пероксид, в) индекс липидне пероксидације, г) нитрити, д) глутатион сулфонамид, ђ) оксидовани глутатион, е) редуковани глутатион.

Зависне варијабле:

- централна гојазност,
- повишена гликемија на таште, или терапија за хипергликемију;
- повишен ниво укупних триглицерида у серуму, или терапија за хипертриглицеридемију;
- повишен крвни притисак, или терапија антихипертензивима;
- снижен ниво HDL холестерола у серуму

Збуњујуће варијабле:

- анамнеза о постојању шећерне болести у примарној породици (увидом у историју болести),
- Холестерол у серуму, укупни
- LDL- холестерол
- Леукоцити, укупни

Б. Снага студије и величина узорка: Величина сваке студијске групе израчуната је на основу следећих параметара: вероватноће статистичке грешке првог типа од 0.05, жељене снаге студије од 80%, средњих вредности дневне дозе у групи случајева и групи контрола (за рисперидон 6 и 4 милиграма, за клозапин 450 и 200 милиграма и за оланзапин 20 и 10 милиграма), стандардне девијације одређивања дневних доза (за рисперидон 2 милиграма, за клозапин 200 милиграма и за оланзапин 10 милиграма), Користећи као двострани тест за утврђивање значајности разлике између група случајева и контрола Студентов Т тест за мале, независне узорке, и уз употребу програма Gpower 3.1, добијамо да нам је потребно: 13 пацијената који примају рисперидон и имају метаболички синдром и 26 пацијената који примају рисперидон, а немају метаболички синдром; 9 пацијената који примају клозапин и имају метаболички синдром и 17 пацијената који примају клозапин, а немају метаболички синдром; 13 пацијената који примају оланзапин и имају метаболички синдром и 25 пацијената који примају оланзапин, а немају метаболички синдром. То је укупно 103 пацијента, но обзиром да се унапред не може предвидети који пацијенти ће задовољити критеријуме за MetC, планиран је више него двоструко већи узорак.

Е. Статистичка обрада података: Карактеристике узорка биће обрађене дескриптивним статистичким параметрима- средња вредност, стандардна девијација. Разлике између група поредиће се t-тестом за независне узорке. За категоријалне варијабле користиће се χ^2 тест. Логистичка регресија би се користила за одређивање фактора- варијабли које се буду издвојиле као статистички значајне те самим тим означиле као предиктори MetC, било из домена демографских, лабораторијских, антрополошких, или психијатријских клиничких скорова на скалама. Статистичке анализе биће рађене у програму SPSS for Windows Version 16.0. Вероватноћа за $p < 0.05$ узимала би се као статистички значајна.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

-очекујемо значајне разлике у преваленци MetC зависно од врсте перманентне медикације атипичним антипсихотиком, хијерархијским редоследом: клозапин> оланзапин> рисперидон.

- од испитиваних фактора који доприносе развоју МетС као значајни предиктори издвојили би се: старост, дужина трајања болести, БМИ, хипергликемија на таште, CRP.

- не очекујемо статистички значајну разлику у клиничкој ефикасности ни једног од три праћена антипсихотика, мерено психијатрисјким скалама процене. Тежина клиничке слике не корелира значајно са постојањем МетС, одн. његовим конститутивним параметрима.

Резултати добијени овом студијом учинили би значајан корак у побољшању квалитета живота схизофрених пацијената у условима дуготрајне хоспитализације и медикације, тако што би се профилисала група тзв. „високог ризика“ која би се подвргавала специфичном режиму терапије, исхране и чешћем мониторингу параметара који се буду издвојили као значајни предиктори.

2.9. Оквирни садржај дисертације: Истраживање се састоји од три студије типа „случај-контрола“ (case-control study), где свака студија прати групу пацијената на монотерапији једним од три атипична антипсихотика- рисперидон, клозапин, оланзапин, у временском периоду дужем од 6 месеци. Обележја студије: клиничка, проспективна, опсервациона, дијагностичка, лабораторијска, контролисана, аналитичка. Случајеви ће бити пацијенти који примају рисперидон, клозапин или оланзапин, и који су развили метаболички синдром (по IDF међународним критеријумима), док ће контроле бити пацијенти који примају исте ове антипсихотике, али нису развили метаболички синдром. У истраживање ће бити укључено око 250 пацијената оболелих од схизофреније, хоспитализованих дужевремено у Специјалној болници за психијатријске болести „Горња Топоница“ код Ниша. Обзиром да је исхрана уједначена у болничким условима, искључује се као битан ометајући фактор у праћењу варијабли које дефинишу МетС. Испитиваће се утицај фактора који могу упливисати развој метаболичког синдрома, и то (1) клиничких – психијатријских: тежина клиничке слике мерено психијатријским скалама процене- PANSS i BPRS, врста и доза ординираниог лека; (2) лабораторијских: липидног статуса, гликемије, параметара инфламације и оксидативног стреса; (3) демографско-антрополошких: врста и дужина болести, број хоспиталних лечења, навика пушења, анамнеза о дијабету у породици, БМИ. Од студије се очекује да потврди претпостављену најмању инциденцу МетС у студијској групи на Рисперидону. Такође истраживање треба да издиференцира тзв. „факторе високог ризика“ одн. предикторе метаболичког синдрома у овој популацији пацијената, што би омогућило даље превентивно деловање са крајњим циљем смањења кардиоваскуларних компликација- од конципирања специфичне дијете за ове пацијенте, индивидуалном терапијском приступу, до скрининга „ризичних“ лабораторијских варијабли, ев.увођења статина под надзором ендокринолога.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Драган Раванић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научне област психијатрија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Славица Ђукић- Дејановић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Психијатрија.

2. **Проф. др Драган Раванић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Психијатрија.

3. **Доц. др Срђан Миловановић**, члан, Медицински факултет Универзитета у Београду, ужа научна област Психијатрија.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова **др Ирена Поповић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се анализира утицај различитих фактора који доприносе развоју и одржавању матаболичког синдрома у условима дужевремене перманентне хоспитализације и терапије атипичним антипсихотицима.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од научног и практичног значаја у циљу издвајања најважнијих фактора- предиктора матаболичког синдрома на које се може деловати у смислу терцијерне превенције, тј. побољшања квалитета живота хроничних схизофрених пацијената.

4. Комисија предлаже Наставно научног већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Ирене Поповић** под називом: „**Анализа фактора који доприносе настанку матаболичког синдрома код дуготрајно хоспитализованих схизофрених пацијената на терапији атипичним антипсихотицима**“ и одобри њену израду.

Проф. др Славица Ђукић- Дејановић, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Психијатрија.

Проф. др др Драган Раванић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Психијатрија.

Доц. др Срђан Миловановић, члан, Медицински факултет Универзитета у Београду, ужа научна област психијатрија.

У Крагујевцу, _____2013.год.