

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-1619/3-1 од 26.02.2014. год., именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Весне Стефановић под називом:  
**„Квалитет терапијског одговара на антипсихотике у првој епизоди схизофреније“.**

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је комисија у саставу :

**1. Проф. др Славица Ђукић-Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;

**2. Проф. др Горан Михајловић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан;

**3. Проф. др Милутин М. Ненадовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици, за ужу научну област Неуропсихијатрија, члан.

На основу увида у приложену документацију, комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

Кандидат др Весна Стефановић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

## **2.1. Кратка биографија кандидата**

Весна Стефановић, рођена 06.04.1968.год. у Бољевцу, Србија. Трећу београдску гимназију завршила као носилац Вукове дипломе и уписала Медицински факултет Универзитета у Београду 1986/87. Дипломирала фебруара месеца 1992. год са просечном оценом 9.64, као један од десет најбољих студената и носилац републичке стипендије за младе таленте. Након завршеног клиничког стажа добила специјализацију из психијатрије 1993. и положила специјалистички испит 1998.год. са одличном оценом. Јуна 2001. завршила стручно усавршавање из Клиничке електроенцефалографије на Одељењу за клиничку неурофизиологију Клинике за неурологију ВМА у Београду. Јула 2009. уписала Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу, одсек Неуронауке и положила усмени докторски испит јануара 2010.год. са оценом 10. Члан је Лекарске коморе Србије, Удружења психијатара Србије, Српског лекарског друштва. Од 1993.год. запослена у Клиници за психијатријске болести „ Др Лаза Лазаревић" у Београду. Удата , мајка двоје деце.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације**

**Наслов:** „Квалитет терапијског одговара на антипсихотике у првој епизоди схизофреније“

**Предмет :** Анализа клиничке ефикасности антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније и њеног утицаја на хематолошке и биохемијске параметре након 4 недеље лечења.

**Хипотезе :**

1. Монотерапија антипсихотика има већу терапијску ефикасност у односу на комбиновану антипсихотичну терапију у првој епизоди схизофреније
2. Третман пацијената који се лече антипсихотикама прве односно друге генерације не показује значајне разлике у терапијској ефикасности
3. Пацијенти на комбинованом антипсихотичном третману имају већу учесталост хематолошких и биохемијских абнормалности од пацијената на монотерапији

## **2.3 Подобност кандидата**

Кандидат Весна Стефановић објавила је рад у коме је она први аутор у часопису од међународног значаја са рецензијом , чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације.

1. **Stefanović V**, Кузмановић А, Стефановић С. Fatal pulmonary thromboembolism after prolonged physical immobilization in hospitalized psychiatric patients. *Vojnosanit Pregl* 2013;70(10):903-907.(**М 23 - 3 бода**).
2. Ristić-Dimitrijević R, Lazić D, Nenadović M, Đokić-Pješčić K, Klidonas N, **Stefanović V**. Aggression in adolescents: Characteristics and treatment. *Srp Arh Celok Lek*. 2011 Dec;139(Suppl 1):61-64.(**М 23 - 3 бода**).
3. Borovcanin M, Djukic Dejanovic S, Radosavljevic G, Jovanovic I, **Stefanovic V**, Nenadovic M, Arsenijevic N. Do antipsychotic drugs influence IL-4 and IL-6 serum levels in patients with schizophrenia? *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2012; 22, suppl.:27.( **М34- 0.5 бодова**).

#### 2.4 . Преглед стања у подручју истраживања

Савремени концепти сагледавања схизофреније имплицирају неопходност што раније детекције болести у циљу спровођења адекватних и свеобухватних фармаколошких, психотерапијских и психосоцијалних терапијских интервенција. Из наведеног произилази и растући интерес струке у последње две деценије за продромалну фазу болести и прву епизоду схизофреније, обзиром да су многе студије утврдиле да је рани одговор на примењену медикаментозну терапију поуздан клинички маркер следственог тока и исхода болести. Протеклих година дошло се до сазнања да је терапијски одговор и исход схизофреније веома различит и хетероген , а одабир антипсихотика са најбољом ефикасношћу и подношљивошћу остаје и даље изазов за сваког клиничара. Према неким од најновијих препорука у лечењу схизофреније, антипсихотици друге генерације немају убедљиву предност у иницијалној терапији прве епизоде схизофреније у односу на антипсихотике прве генерације. Чак шта више не постоји препорука ни за један лек нити групу лекова понаособ. Полифармакотерапија, која укључује и комбинацију два антипсихотика, тзв. антипсихотична политерапија или котерапија, постаје једна од прихваћених могућности у свакодневној клиничкој пракси иако је њена употреба у иницијалној терапији и даље контроверзна, пре свега узимајући у обзир њену безбедност при дужој примени. У првој епизоди схизофреније сви пацијенти морају бити са посебном пажњом праћени и путем континуираног мониторинга лабораторијских параметара, а у циљу раног откривања пре свега метаболичких поремећаја али и других хематолошких и биохемијских абнормалности. На тај начин смањује се и ризик за дијабетес и кардиоваскуларне болести који су водећи узрок повећане стопе смртности код схизофрених пацијената .

## **2.5. Значај и циљеви истраживања**

### **Циљеви истраживања**

1. Проценити квалитет клиничког терапијског одговора пацијената у првој епизоди схизофреније на примењену антипсихотичну терапију након 4 недеље третмана
2. Утврдити учесталост нежељених ефеката терапије током прве 4 недеље третмана код пацијената који до тада нису примали антипсихотике
3. Утврдити утицај терапије антипсихотицима на лабораторијске параметре (хематолошке и биохемијске) након 4 недеље третмана у првој епизоди схизофреније

### **Значај истраживања:**

Значај студије односи се на сагледавање клиничке ефикасности и безбедности примењене антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније. Неопходност мониторинга лабораторијских параметара током хоспиталног третмана има за циљ раздвајање оних абнормалности које могу бити директне последице саме болести, од поремећаја насталих услед примене антипсихотичне терапије.

## **2.6. Веза са досадашњим истраживањима**

Упркос савременим психофармаколошким интервенцијама током прве епизоде схизофреније, чињенице потврђене у бројним истраживањима данас говоре у прилог томе да 40-50% пацијената немају оптималан терапијски одговор на антипсихотике а да их је 20% резистентно на све форме третмана укључујући и клозапин. Последњих година велики број студија бавећи се тематиком медикаментозне терапије прве епизоде схизофреније, упоређују ефикасност али и безбедност различитих антипсихотика и група антипсихотика, уводећи и лекове различитих фармаколошких профила у циљу побољшања њиховог терапијског одговора. Међутим, ове студије оптерећује значајна хетерогеност и незадовољавајућа утемељеност појединих клиничких “искустава” на принципима методолошки јасно дефинисаних протокола. Према подацима из најновијих истраживања, профил нежељених ефеката лека је одлучујући фактор у одабиру лека у првој епизоди лечења, обзиром да исте потврђују да не постоји сигнификатна разлика између антипсихотика прве и друге генерације у постизању симптоматског одговора у првој епизоди схизофреније. Све већи број студија потврђује хипотезу да је терапијски одговор унутар прве две недеље лечења поуздан предиктор следственог дугорочног одговора и исхода болести, а да је након 4-6 недеља третмана, могуће издвојити пацијенте са добрим терапијским одговором од пацијената са неповољним терапијским одговором ( респондере од нереспондера). Док поуздани подаци указују да ПАНСС, БПРС и друге скале процене клиничке ефикасности, могу бити користан водич у терапијском третману прве епизоде

схизофреније, веома је важно сагледати индивидуалне специфичне факторе за сваког пацијента понаособ (тежина клиничке слике, године, пол..), као детерминанте како иницијалног тако и дугорочног антипсихотичног одговора.

## **2.7. Методе истраживања**

**А. Врста студије:** Истраживање је дизајнирано по типу клиничке, опсервационе проспективне студије.

### **Б. Популација која се истражује :**

Све испитанике чиниће пацијенти који при пријему у Клинику за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду , испуњавају критеријуме Међународне класификације болести (МКБ X) за схизофренију (F 20), прва епизода. Студија ће се спроводити у периоду од шест месеци до годину дана.

**Укључујући критеријуми** су: старосна доб испитаника између 18-45год., оба пола, као и да до сада нису примали антипсихотике (drug naïve).

**Критеријуми искључења** подразумеваће коморбидитет са запаљенским, неуродегенеративним, малигним болестима, срчаним декомпенованим обољењима и инфективним болестима као и пацијенти код којих је утврђена злоупотреба алкохола и психоактивних супстанци.

У студији ће сви болесници, сукцесивно, бити укључивани према укључујућим и искључујућим критеријумима, до броја предвиђеног за студијски узорак.

### **В. Узорковање:**

Испитаници ће бити подељени у три групе у зависности од примењене антипсихотичне терапије:

1. група - пацијенти третирани монотерапијом (антипсихотици прве генерације)
2. група -пацијенти третирани монотерапијом (антипсихотици друге генерације)
3. група -пацијенти третирани комбинованом антипсихотичном терапијом (комбинација антипсихотика прве и друге генерације ).

. Приликом пријема спроводиће се:

- Клиничко - психијатријска експлорација која подразумева структурисани клинички интервју ради евалуације дијагнозе схизофреније према критеријумима МКБ 10
- примена Скале позитивних и негативних синдрома схизофреније( ПАНСС- Positive and negative syndrome scale for schizophrenia) за оцену и клиничко праћење тока и фармакотерапијског одговора
- примена Кратке психијатријске скале процене ( БПРС- Brif psychiatric rating scale) за потврду дијагнозе акутног психотичног поремећаја

- за процену и праћење јатрогених екстрапирамидалних поремећаја биће коришћена Скала абнормалних невољних покрета ( АИМС- Abnormal involuntary movement scale).
- за процену нежељених екстрапирамидних симптома примена Симпсон-Ангусове скале САС (Simpson-Angus Scale )
- за потврду симптома акатизије БАС (Barnes Akathisia scale).
- Физикални преглед уз мерење виталних параметара (пулс, артеријска тензија, број респирација у минути, телесна температура),
- Мерење телесне тежине (израчунавање БМИ- Body mass index)
- Узимање узорака крви за обављање рутинских лабораторијских анализа пре примене медикаментозне терапије (леукоцити, лимфоцити, моноцити, неутрофилни гранулоцити, еритроцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, тромбокрит, седиментација еритроцита, Ц- реактивни протеин, глукоза, холестерол, ХДЛ, ЛДЛ, триглицериди, мокраћна киселина, укупни протеини, уреа, креатинин, укупни билирубин, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, алкална фосфатаза, гама глуталим трансфераза, гвожђеу серуму, креатин киназа, калијум, натријум).

Протокол током студије састојаће се од три планиране посете. Пацијентима ће бити ординирана антипсихотична терапија (прописану терапију одређиваће ординирајући психијатар), у складу са важећим смерницама Добре клиничке праксе. Све време пацијенти ће бити на хоспиталном третману. Све студијске процедуре са прве посете спроводиће се инакон 4 недеље хоспиталног лечења, на трећој посети. Друга посета након две недеље од пријема у Клинику подразумеваће клиничку експлорацију и примену скала: БПРС , БАС и САС.

#### Г. Варијабле у студији:

-**Независна варијабла** је припадништво терапијској групи (антипсихотици прве генерације, антипсихотици друге генерације, комбинована терапија антипсихотичима прве и друге генерације).

-**Зависне (исходне) варијабле** су : ПАНСС, БПРС, АИМС, БАС, САС, хематолошки и биохемијски параметри (леукоцити, лимфоцити, моноцити, неутрофилни гранулоцити, еритроцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, тромбокрит, седиментација еритроцита, Ц-реактивни протеин, глукоза, холестерол, ХДЛ, ЛДЛ, триглицериди, мокраћна киселина, укупни протеини, уреа, креатинин, укупни билирубин, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, алкална фосфатаза, гама глуталим трансфераза, гвожђеу серуму, креатин киназа, калијум, натријум).

#### Д. Снага студије и величина узорка

Потребна тотална величина узорка за детекцију разлике од 10 јединица на ПАНСС скали (тотални скор), између три узорка, са претпостављеним аритметичким срединама на првом и другом мерењу по узорцима од 105 и 65, 95 и 55, 85 и 45, са стандардном девијацијом од 20, са претпостављеном корелацијом вредности на првом и другом мерењу од 0.5, за вероватноћу грешке првог типа  $\alpha$  од 0.05, ниво статистичке значајности од 0.05 и статистичку снагу од 0.8, износи 48. Вредности су добијене применом програма G\*Power (3.1.7). Наше планиране групе имаће од 16 до 30 испитаника. Величина узорка процењена је на основу резултата из претходних истраживања у којима су вредности скорова на ПАНСС (тотални скор) на почетку студије износиле око 100, а на крају периода праћења од 45 до 65 (17, 18, 19, 20).

#### Ђ. Статистичка обрада података

Примарно добијени подаци биће анализирани дескриптивним статистичким методама, методама за тестирање хипотеза и применом регресионих модела. Од дескриптивних статистичких метода биће примењене мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација и интервал варијације) и показатељи структуре исказани у процентима. Од метода за тестирање разлике нумеричких података (старост, индекс телесне масе, скорови на ПАНСС, БПРС и АИМС, хематолошке и биохемијске варијабле) биће примењени  $t$  тест и једносмерна анализа варијансе. У случају да нису испуњене претпоставке за примену параметарских статистичких метода биће примењени Mann-Whitney тест и Kruskal-Wallis тест. Од метода за тестирање разлике категоријалних података (пол, образовање, брачни статус, терапија, категоријално трансформисани нумерички подаци) биће примењени Pearson-ов хи-квадрат тест и Fisher-ов тест тачне вероватноће. Поновљена мерења нумерички континуираних података биће анализирана применом анализе варијансе поновљених мерења, а у случају да нису испуњене претпоставке за њену примену биће коришћен Wilcoxon-ово тест. Поновљена мерења биће анализирана и применом линеарног мешовитог модела. Статистичке хипотезе биће тестиране на нивоу значајности од 0.05.

#### 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Циљ савременог психофармакотерапијског приступа у лечењу психотичних поремећаја јесте брзо и ефикасно постизање клиничке ремисије, постизање боље комплијансе редуковањем јатрогених нежељених ефеката, превенције психотичног релапса и психосоцијалне детериорације. Комбинована антипсихотична терапија, уз адјувантну терапију лекова и из других фармакотерапијских група, високо је превалентна у свакодневној клиничкој пракси, док

је њена употреба у иницијалној терапији и даље контроверзна како у смислу њене ефикасности и безбедности тако и са фармакоекономског становишта.

Низ актуелних публикација наглашава да у недостатку профилактских мера, квалитет терапијског одговора у првој епизоди схизофреније може бити поуздан клинички маркер следственог тока и исхода болести издвајајући већ након четири недеље третмана пацијенте са добрим терапијским одговором од пацијената са неповољним терапијским одговором (респондере од нереспондера).

Резултати добијени у истраживању омогућиће нова сазнања у вези ефикасности и безбедности примењене психофармакотерапије у првој схизофреној епизоди, њеном утицају на појаву нежељених дејстава и лабораторијских абнормалности, а самим тим и осветлити ову проблематику обзиром на чињеницу да су до сада спроведене студије у овој области имале противречне закључке.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације:**

Упркос најновијим истраживањима, терапијски третман схизофреније и даље је недовољно ефикасан. Последњих година повећано је интересовање за прву епизоду схизофреније. Истраживања су показала да је рани одговор на примењену медикаментозну терапију поуздан клинички маркер следственог тока и исхода болести. Студија ће се спроводити у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ уз поштовање принципа Добре клиничке праксе, као проспективна клиничка опсервациона студија, у трајању од шест месеци до годину дана. Сви пацијенти треба да испуњавају критеријуме Међународне класификације болести (МКБ Х) за схизофренију (Ф 20) као и да су животне доби између 18-45 год. и да до сада нису примали антипсихотике (drug naive). Пацијенти ће бити подељени у три групе: прва и друга група ће бити на монотерапији антипсихотиком прве односно друге генерације, док ће трећа група бити на комбинованој терапији антипсихотикама или полифармакотерапији. Психијатријске скале процене и лабораторијски мониторинг спроводиће се при пријему и након 4 недеље хоспиталног лечења а клиничко психијатријска експлорација у истом периоду и након две недеље хоспиталног третмана. Очекивани резултати студије: 1. Монотерапија антипсихотикама има већу терапијску ефикасност у односу на комбиновану антипсихотичну терапију у првој епизоди схизофреније 2. Третман пацијената који се лече антипсихотикама прве односно друге генерације не показује значајне разлике у терапијској ефикасности 3. Пацијенти на комбинованом антипсихотичном третману имају већу учесталост хематолошких и биохемијских абнормалности од пацијената на монотерапији. Главни циљ наше студије је да утврди клиничку ефикасност антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније на основу



редукције психотичних симптома и процене глобалног клиничког побољшања као и утицај терапије на хематолошке и биохемијске параметре након 4 недеље лечења.

#### **2.10. Предлог ментора**

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације **Проф. др Горана Михајловића**, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија.

#### **2.11. Научна област дисертације**

Неуронауке. Психијатрија.

#### **2.12. Научна област чланова комисије:**

1. **Проф. др Славица Ђукић-Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија,
2. **Проф. др Горан Михајловић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија,
3. **Проф. др Милутин М. Ненадовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици, за ужу научну област неуропсихијатрија

## **Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованих радова, др Весна Стефановић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема има научну оправданост. Дизајн студије и методологија су прецизно и јасно постављени и детаљно образложени.
3. Предложена докторска дисертација кандидата **др Весне Стефановић**, по мишљењу комисије, имаће значајан научни и практични значај, јер ће њени резултати омогућити нова сазнања у вези ефикасности и безбедности примењене психофармакотерапије у првој епизоди схизофреније, као и њеном утицају на појаву нежељених ефеката и лабораторијских абнормалности.
4. Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата, др Весне Стефановић под називом :„**Квалитет терапијског одговара на антипсихотике у првој епизоди схизофреније**“, и одобри њену израду.

## **ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ**

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

2. **Проф. др Горан Михајловић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
- 

3. **Проф. др Милутин М. Ненадовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици, за ужу научну област неуропсихијатрија, члан
- 

У Крагујевцу,

17 .03.2014.

