

ПРИМЉЕНЕ			
Орг. јед.	Број	Прилог	Бројност
05	8881/7-7	7	

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-584/38 од 07.06.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Зорана Јовановића** под називом:

**“Анализа утицаја антипсихотика и антидепресива на еректилну функцију пацијената са менталним поремећајима“**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Проф. др Милица Бајчетић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Фармакологија, Клиничка фармакологија са токсикологијом*, члан;
3. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан;
4. Проф. др Мирјана Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;
5. Доц. др Владимир Јањић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;

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

## ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Зоран Јовановић** 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

Др Зоран Јовановић је рођен 1973. године у Шапцу. Медицински факултет Универзитета у Београду је завршио 1999. године са просечном оценом 9,60. На медицинском факултету Универзитета у Београду је 2009. године одбранио магистарску тезу, под називом: „Фармакоепидемиолошка анализа примене лекова у служби хитне медицинске помоћи“ из уже научне области Клиничка фармакологија и терапија. Специјалистичке студије је завршио на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2011. године са оценом одличан. Предавач је на Високој медицинској и пословно-техничкој школи у Шапцу, где предаје медицинску психологију, етику и комуникације.

### 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** “Анализа утицаја антипсихотика и антидепресива на еректилну функцију пацијената са менталним поремећајима“

**Предмет:** Испитивање укупне учесталости еректилне дисфункције код амбулантних и хоспитализованих пацијената са дијагностикованим поремећајима из домена менталног здравља и утицај антипсихотика и антидепресива на еректилну функцију.

**Хипотезе:** Еректилна дисфункција је учесталија код пацијената са менталним поремећајима у односу на општу популацију. Нема разлике у концентрацији азот монооксида (NO) и пролактина (PRL) код психијатријских пацијената који немају еректилну дисфункцију у односу на општу популацију без наведеног поремећаја. Концентрација азот монооксида (NO) у крви је нижа а вредности пролактина (PRL) су више код психијатријских пацијената са еректилном дисфункцијом насталом након узимања антидепресива и/или антипсихотика у односу на контролну групу. У групи психијатријских пацијената на фармакотерапији а без еректилне дисфункције више су

вредности азот монооксида (NO), а ниже вредности пролактина (PRL) у крви него код пацијената са еректилном дисфункцијом а без разлике у односу на општу популацију

### **2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат, Јасмина Сретеновић, је објавила рад у целини у часопису категорије M52, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

**Jovanovic Z, Radonjic V, Jelic R, Petrovic Subic N, Stoilovic S, Soldatovic I, Terzic V, Djuric D. Prevalence of prolonged QTc interval in patients taking psychopharmacs. Ser J Exp Clin Res. 2016; doi: 10.1515/SJECR-2016-0096. M52**

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Ментални поремећаји представљају значајан светски друштвени и јавноздравствени проблем а због њиховог хроничног тока, смањења квалитета живота и инвалидности али и њихове повезаности са појединим соматским обољењима. Природа везе између душевних сметњи и соматских обољења разнолика је и још увек није у потпуности разјашњена. Поремећаји попут шизофреније и депресије сами по себи не морају нужно да изазивају телесне поремећаје нити да скраћују живот али су, ипак изнадпросечно оптерећени телесним коморбидитетом и морталитетом.

Уопштено се може рећи да поремећај у сфери сексуалног/полног функционисања код особа које узимају психофармаке може бити у склопу самог психијатријског поремећаја, неког другог узрока који није психијатријске природе или да може бити последица примене самих лекова. Поред благотворног дејства на примарну симптоматологију, а последично позитивно и на интимну сферу, велики број психофармака може имати и негативна дејства на сексуалну функцију. Код мушкараца ови ефекти се односе на смањену сексуалну жељу, смањену могућност ерекције, импотенцију, смањени волумен ејакулата, и одложено или ретроградну ејакулацију. Код жена се јавља смањење сексуалне жеље, смањење вагиналне лубрикације, инхибиција или одложени оргазам, и смањење или изостанак вагиналних контракција.

Еректилну дисфункцију тј. немогућност постизања и одржавања ерекције довољне да обезбеди сношај, поред непсихијатријских лекова, најчешће изазивају трициклици,

инхибитори моноамин-оксидазе, блокатори поновног преузимања серотонина, антипсихотици, психостабилизатори али и злоупотреба психоактивних супстанци, који није редак код особа са менталним сметњама. Утицај ових лекова на ерекцију, као и на друге сексуалне функције, остварује се заправо дејством на поједине хормоне и неуротрансмитере. Антидопаминергичка акција антипсихотика резултује порастом нивоа пролактина, што негативно утиче на лучење полних хормона а, самим тим и на либидо, ерекцију и постизање оргазма.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду наведене чињенице, циљ овог истраживања је утврђивање укупне учесталости еректилне дисфункције код амбулантних и хоспитализованих пацијената са дијагностикованим поремећајима из домена менталног здравља. У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

- У групи пацијената обухваћених испитивањем одредити концентрацију азот монооксида (NO) у крви као и вредности пролактина (PRL);
- Код подгрупе пацијената код којих се јавила еректилна дисфункција по узимању антидепресива и/или антипсихотика одредити вредности азот монооксида (NO) и пролактина (PRL) у крви а након дванаест седмица од увођења терапије;
- У контролној подгрупи пацијената, код којих се није јавила еректилна дисфункција по узимању антидепресива и/или антипсихотика одредити вредности азот монооксида (NO) и пролактина (PRL) у крви након дванаест седмица од увођења терапије.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашња релевантна истраживања су као најзначајније ризикофакторе лошијег соматског стања и повећане смртности код психијатријских пацијената издвојила суицид, нездраве животне навике, пре свега у исхрани и бризи о телесном здрављу, њихово неадекватно лечење као и утицај психофармака. Телесна болест је за психијатријске пацијенте додатна тешкоћа, која неретко захтева веће дозе лекова, што је супротно интересу лечења соматског обољења и *vice versa* па се ток и исход лечења значајно усложњава.

С тим у вези, иако не спадају у најчешће и витално угрожавајуће, сексуалне дисфункције свакако имају важан утицај на квалитет живота не само особа са менталним сметњама него и њихових партнера али и терапијску адхеренцу. Ређа је појава да психотропни лекови појачавају сексуални одговор или либидо или продужавају трајање сексуалног чина, што се може користити у третману појединих сексуалних поремећаја.

Поједина истраживања показала су да код умерено виших нивоа пролактина (PRL) индукваних антипсихотичима (преко 50 ng/ml) рутински треба испитати сексуалну функцију. Поред тога, поменути психофармаци, антихолинергичком акцијом као и блокадом  $\alpha 1$  адреноцептора, тј. преко неуротрансмитера, додатно утичу на појаву еректилне дисфункције. Прегледом релевантне литературе, нема поузданих података о клинички значајном утицају антидепресива и антипсихотика на метаболизам азот монооксида (NO) као важног модулятора ерекције.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Истраживање је конципирано као студија пресека и кохортна проспективна опсервациона студија по типу случај-контрола (*case-control study*), са усађеном студијом дијагностичких тестова *in vitro*. Студија ће се спроводити према принципима Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације (последње, важеће верзије) и регулаторним прописима. Етички одбор Опште болнице „Др Лаза К. Лазаревић“ у Шапцу, одобрио је спровођење овог истраживања 21.09.2016. год.- одлука бр. 08-1/803.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Студија ће методом случајног узорковања обухватити 130 (по 65 у свакој подгрупи) сексуално активних пацијената мушког пола, старости од 18 до 65 година, који су потписали информисани пристанак за добровољно учествовање у студији. За пацијенте са умањеном аутономијом (одузетом пословном способношћу) тражиће се пристанак њихових законских старатеља. Ово испитивање биће реализовано у Општој болници “Др Лаза К. Лазаревић“ у Шапцу, у служби психијатрије.

### 2.7.3. Узорковање

Истраживање ће се базирати на евидентирању, обради и анализи свих добијених података о:

1. основним социодемографским карактеристикама пацијената;
2. психијатријској дијагнози пацијената на основу важеће Међународне класификације болести - МКБ 10;
3. евентуалном соматском коморбитидету (према МКБ 10) и непсихијатријској фармакотерапији (искључујући критеријуми);
4. евентуалним симптомима и знацима еректилне дисфункције а на основу IIEF-5 упитника (International Indeks of Erectile Function) (16) пре увођења антидепресива и/или антипсихотика, након месец дана и након три месеца;
5. вредностима азот монооксида (NO) и пролактина (PRL) у крви код пацијената обухваћених студијом праћења и то:
  - код свих пре увођења антидепресива и/или антипсихотика;
  - у подгрупи испитаника код којих се еректилна дисфункција јавила по увођењу наведених лекова а након дванаест седмица психофармакотерапије;
  - у подгрупи испитаника код којих се није јавила еректилна дисфункција по увођењу наведених лекова а након дванаест седмица психофармакотерапије;

### 2.7.4. Варијабле

Социодемографски подаци који ће се посматрати су: пол, узраст, раса и степен образовања.

Дијагноза менталног поремећаја верификоваће се на основу клиничког искуства и важећих критеријума Међународне класификације болести.

Евентуално постојање соматског коморбититета евидентираће се на основу медицинских извештаја специјалиста одређене клиничке области а према Међународној класификацији болести.

Евентуално постојање еректилне дисфункције верификоваће се на основу валидираног IIEF-5 упитника (*International Indeks of Erectile Function*).

Вредности азот-моноксида (NO) у крви одређиваће се спектрофотометријски методом по *Green-у* у лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу, док ће се вредности пролактина (PRL) одређивати *ELISA* методом.

Терапијска адхеренца биће одређивана одговарајућим, валидираним упитником-Скала процене придржавања лечења (*MARS- Medical Adherence Rating Scale*).

### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Прорачун студијског узорка заснован је на подацима о преваленци еректилне дисфункције код особа у општој популацији и болесника који узимају антидепресиве и антипсихотике. У општој популацији, преваленца еректилне дисфункције износи од 32.4 до 40%. Особе које узимају психотропне лекове имају већи ризик од особа у општој популацији, у зависности од фармаколошке групе. Болесници који се лече антидепресивима имају 2.1 пут а они који узимају антипсихотике чак 9 пута већи количник шансе (*odds ratio*) да имају еректилну дисфункцију него особе које те лекове не узимају. Имајући у виду наведено, претпостављено је да ће у групи особа опште популације у нашем истраживњу преваленца еректилне дисфункције бити 35% а да ће у групи особа који узимају психотропне лекове бити најмање за 25% већа (60%) уколико је у тој групи приближно једнак број особа који узимају антидепресиве и антипсихотике. На основу поменутих претпоставки, студијски узорак је прорачунат коришћењем одговарајућег рачунарског програма, за снагу студије 0.8, алфа грешку 0.05 и однос броја болесника у две групе 1:1, за  $\chi^2$ -тест квадрат тест. Прорачунат број болесника у једној групи, 61, је заокружен на 65 тако да је укупан студијски узорак прорачунат на 130, по 65 у експерименталној (болесници лечени антипсихотикима и антидепресивима) и контролној групи.

### **2.7.6. Статистичка обрада података**

Приликом обраде података биће коришћене стандардне методе дескриптивне и инференцијалне статистике. Нумеричка обележја биће описана аритметичком средином и стандардном девијацијом док ће атрибутивне варијабле бити приказане апсолутним и релативним фреквенцијама. За тестирање статистичке значајности и проверу хипотеза биће коришћени стандардни статистички тестови (*Pearson  $\chi^2$*  тест независности,

Студентов т-тест за независне узорке, *Fisherova* једнофакторска *ANOVA*). Вероватноћа од  $p < 0,05$  ће бити узета као минимални ниво статистичке значајности. За анализу добијених података биће коришћен софтверски пакет *SPSS (Chicago, USA)*. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се да ће ово истраживање показати да је већа заступљеност еректилне дисфункције код психијатријских пацијената у односу на општу популацију, а посебно у подгрупи оних који узимају антидепресиве и/или антипсихотике. Претпоставка је и да ће код пацијената са еректилном дисфункциом насталом након увођења психофармака, нарочито код терапијски адхерентнијих, бити ниже вредности азот монооксида а више вредности пролактина у односу на контролну групу.

## **2.9. Оквирни садржај докторске дисертације**

Нашом анализом добили би се прецизнији подаци о повезаности психофармакотерапије, појаве еректилне дисфункције и вредности азот монооксида и пролактина. Детаљније разумевање механизма дејства ових лекова основа је за изналажење терапијских стратегија решавања поменутог поремећаја како би се побољшало сексуално функционисање а самим тим и квалитет живота ових пацијената али и њихових партнера.

## **3. Предлог ментора**

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Душан Ђурић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација.

Проф. др Душан Ђурић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.



### 3.1 Компетентност ментора

Радови проф. др Душана Ђурића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Trajanović NN, Djurić V, Latas M, Milovanović S, Jovanović AA, **Djurić D**. Serbian translation of the 20-item Toronto Alexithymia Scale: psychometric properties and the new methodological approach in translating scales. *Srp Arh Celok Lek.* 2013;141(5-6):366-70.
2. Divac N, Tosevski DL, Babić D, **Djurić D**, Prostran M, Samardžić R. Trends in consumption of psychiatric drugs in Serbia and Montenegro 2000-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(11):835-8.
3. Bolevich S, Kogan AH, Zivkovic V, **Djuric D**, Novikov AA, Vorobyev SI, Jakovljevic V. Protective role of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) in generation of reactive oxygen species. *Mol Cell Biochem.* 2016;411(1-2):317-30.
4. Nikolic T, Zivkovic V, Jevdjevic M, Djuric M, Srejovic I, Djuric D, Jeremic N, **Djuric D**, Bolevich S, Jakovljevic V. The effects of chronic administration of nandrolone decanoate on redox status in exercised rats. *Mol Cell Biochem.* 2016; 411(1-2):95-105.

### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином

### 5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Проф. др Милица Бајчетић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Фармакологија, Клиничка фармакологија са токсикологијом*, члан;
3. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан;
4. Проф. др Мирјана Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;
5. Доц. др Владимир Јањић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;

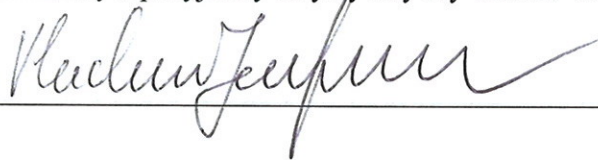
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, др Зоран Јовановић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Зорана Јовановића, под називом “Анализа утицаја антипсихотика и антидепресива на еректилну функцију пацијената са менталним поремећајима“ и одобри њену израду.

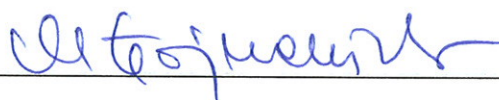
## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;



---

2. Проф. др Милица Бајчетић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Фармакологија, Клиничка фармакологија са токсикологијом*, члан;



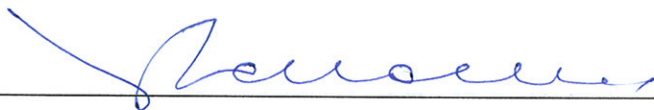
---

3. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан;



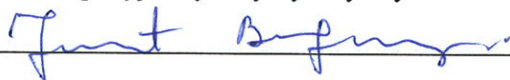
---

4. Проф. др Мирјана Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;



---

5. Доц. др Владимир Јањић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;



---

У Крагујевцу, 14.06.2017. године