

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО- НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**ПРЕДМЕТ:**  
**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ**  
**ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 25.03.2015., одлуком 01-2879/3-15 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „ **Квалитет терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди схизофреније**” кандидата др Весне Стефановић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Славица Ђукић-Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник
2. **Проф. др Драган Раванић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
3. **Проф. др Гордана Мандић-Гајић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске Академије Универзитета Одбране у Београду, за ужу научну област Психијатрија, члан
4. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан
5. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата др Весне Стефановић и подноси Наставно-научном већу следећи

## **ИЗВЕШТАЈ**

### **2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Докторска дисертација кандидата Весне Стефановић под називом „Квалитет терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди шизофреније” представља оригиналну студију која се бавила тематиком медикаментозне терапије прве епизоде шизофреније код одраслих пацијената који до тада нису примали антипсихотике, упоређујући ефикасност али и безбедност различитих група антипсихотика у циљу евалуације њиховог терапијског одговора.

Упркос савременим психофармаколошким интервенцијама, током прве епизоде шизофреније, 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.

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 шизофреније, 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. Према подацима из најновијих истраживања , профил нежељених ефеката лека је одлучујући фактор у одабиру лека у првој епизоди лечења, с обзиром да исте потврђују да не постоји сигнификатна разлика између антипсихотика прве и друге генерације у постизању симптоматског одговора у првој епизоди шизофреније.

Значај овог истраживања је ближе и детаљније упознавање квалитета терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди епизоди схизофреније, како кроз евалуацију терапијског одговора и постизања симптоматске ремисије након 4 седмице третмана, тако и кроз континуирани мониторинг лабораторијских параметара током хоспиталног третмана у циљу раздвајања оних абнормалности које могу бити директне последице саме болести, од поремећаја насталих услед примене антипсихотичне терапије.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података "Medline" и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: „first episode of schizophrenia“, „antipsychotic agents“ „therapy response“, „biochemical and hematological markers“, утврђено је да до сада није спроведена клиничка студија у којој су у оквиру процене терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди схизофреније, одређиване и вредности биохемијских и хематолошких параметара након 4 седмице третмана.

На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Весне Стефановић под називом „Квалитет терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди схизофреније“ представља резултат оригиналног научног рада који указује на могуће ефекте антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније на биохемијске и хематолошке параметре у крви као значајне компоненте њиховог терапијског одговора.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

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.

## **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

Кандидат др Весна Стефановић остварила је 18.5 бодова по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима, бодованих у складу са важећим Законом о високом образовању, Статутом Факултета медицинских наука и Правилником о стицању звања наставника Универзитета и то: један рад у часопису категорије М 21, три рада у часопису категорије М23 и један рад у часопису категорије М52, чиме је, у складу са чланом 204. став 3. пречишћеног текста Статута Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, испунила услов за одбрану докторске дисертације.

- 2.3.1. **Stefanović V**, Mihajlović G, Nenadović M, Djukić Dejanović S, Borovčanin M, Trajković G. The effect of antipsychotic drugs on nonspecific inflammation markers in the first episode of schizophrenia. *Vojnosanit Pregl.* 2015; On line-First March (00): 1–10. **(М 23-3 бода)**
- 2.3.2. **Stefanović V**, Kuzmanović A, Stefanović S. Fatal pulmonary thromboembolism after prolonged physical immobilization in hospitalized psychiatric patients. *Vojnosanit Pregl.* 2013; 70(10): 903-907. **(М 23-3 бода).**
- 2.3.3. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G, Djukic Dejanovic S, **Stefanovic V**, Arsenijevic N, Lukic ML. Antipsychotics can modulate the cytokine profile in

schizophrenia: attenuation of the type-2 inflammatory response. Schizophr Res. 2013 Jun;147(1):103-109. ( **M 21-8** ).

2.3.4. 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. ( **M 23-3 бода** ).

2.3.5. **Stefanović V**, Nikolić S, Mijović L, Kuzmanovic A, Bajovic B. Procena rizika i profilaksa venske tromboembolije kod hospitalizovani psihijatrijskih pacijenata. Engrami –časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline Vol 33. oktobar-decembar 2011, broj 4 suplement 1 , P2-17 : 222-223. ( **M52- 1, 5 бод** ).

## **2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања су усклађени. Планирани циљеви истраживања одобрени при оцени научне заснованости теме и постављени у раду, остали су у највећој мери исти. Примењена методологија истраживања такође је идентична одобреној.

Докторска дисертација кандидата Весне Стефановић под називом „ Квалитет терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди схизофреније”, садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је јасно и прецизно, користећи податке из литературе, изложио актуелна сазнања о савременом концепту етиопатогенезе схизофреније–неуробиолошким теоријама, симптоматологији и дијагнози схизофреније. У другом делу увода износи низ актуелних сазнања везаних за продромалну или преспсихотичну фазу схизофреније уз акценат на прву епизоду схизофреније, разматрајући њену симптоматологију и терапију антипсихотикама, њихову ефикасност, терапијски одговор и нежељене ефекте.

У другом поглављу јасно су изложени основни циљеви истраживања:

1. Проценити квалитет терапијског одговора на примену антипсихотика у првој епизоди шизофреније.
2. Утврдити учесталост нежељених ефеката антипсихотичне терапије код пацијената у првој епизоди шизофреније који до тада нису примали антипсихотике.
3. Утврдити утицај антипсихотичне терапије у првој епизоди шизофреније на хематолошке и биохемијске лабораторијске параметре.

Материјал и методологија рада су адекватно и прецизно презентовани, описом својстава испитиваног узорка, истраживачког поступка и статистичке обраде података. Истраживање је обављено у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић,, у Београду, током 2010/2011. године. Пре почетка испитивања пацијенти су потписивали формулар информисаног пристанка за учешће у студији у складу са важећом регулативом Дobre клиничке праксе и претходним одобрењем Етичког комитета Клинике.

Сви пацијенти су испуњавали критеријуме Међународне класификације болести (МКБ 10) за шизофренију (F 20), и њима је то била прва епизода болести, старосне доби између 18-45 год., оба пола и да до тада нису примали антипсихотике (drug naive).

Од укупног броја пацијената њих 12 је искључено због одустајања од лечења услед некомпљантности, тако да је финални узорак чинило 78 пацијената оболелих од шизофреније. Искључујући критеријум за све испитанике је коморбидитет са запаљењским, неуродегенеративним, малигним болестима, срчаним декомпензованим обољењима, инфективним болестима, адикцијама на психоактивне супстанце и другим тежим соматским болестима.

Испитаници су били подељени у три групе у зависности од примењене антипсихотичне терапије:

1. група-38 пацијената третираних монотерапијом антипсихотицима прве генерације
2. група-22 пацијента третираних монотерапијом антипсихотицима друге генерације
3. група-18 пацијената третираних антипсихотичном политерапијом (истовремена примена антипсихотика прве и антипсихотика друге генерације).

Пацијенти су на дан пријема били подвргнути следећим процедурама:

- физикални преглед,
- мерење виталних параметара (пулс, артеријска тензија, број респирација у минути, телесна температура),
- мерење телесне тежине (Body Mass Index- BMI),
- узимање узорака за обављање рутинских лабораторијских анализе (крвна слика са леукоцитарном формулом, липидни статус, ниво гликемије, параметри функције јетре и бубрега, електролитни статус, као и мокраћна киселина),
- попуњавање детаљног упитника од стране истраживача, са демографским подацима пацијента и његовим навикама,
- клиничко- психијатријска експлорација, користећи већи број скала, а приказани су у раду резултати Скале позитивног и негативног синдрома схизофреније- Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS), Скале за процену позитивног и негативног синдрома схизофреније-компонента агитације (PANSS Excited Component, PANSS-EC), Кратке психијатријске скале процене (BPRS-Brif psychiatric rating scale).

Пацијентима је ординирана терапија антипсихотика (антипсихотици прве и антипсихотици друге генерације), у складу са важећим смерницама, у дужини од 30 дана, при чему су пацијенти све време били хоспитализовани. Све студијске процедуре са прве посете спроводиле су се и након 4 недеље хоспиталног лечења, на трећој посети. Друга посета након две недеље од пријема у Клинику подразумевала је клиничку експлорацију и примену скала: BPRS и AIMS.

Резултати истраживања су прецизно приказани на 20 табела и 8 графикона, и обухватају социодемографске карактеристике испитаника, процену терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди схизофреније применом PANSS и BPRS скале, као и нежељене ефекте антипсихотичне терапије (применом AIMS скале) и ефекте антипсихотичне терапије на параметре хематолошког и биохемијског профила у првој епизоди схизофреније.

У поглављу дискусија, кандидат детаљно објашњава резултате истраживања и пореди их са подацима из литературе других аутора из ове области, указујући на значај савременог психофармакотерапијског приступа у лечењу психотичних поремећаја који се огледа како у праћењу терапијског одговора и постизања клиничке ремисије у односу на примењене антипсихотике (у циљу издвајања пацијената који немају добар терапијски

одговор -нереспондера и размотрања њиховог даљег фармакотерапијског третмана) ,тако и постизању што боље комплијансе пацијената редуковањем јатрогених нежељених ефеката. У лечењу прве психотичне епизоде кроз континуирани лабораторијски мониторинг, показано је да постоје промене како хематолошких тако и биохемијских параметара након 4 седмице антипсихотичног третмана. Резултати овог истраживања показују да у првој епизоди схизофреније пре почетка терапије, постоје повишене вредности неспецифичних маркера инфламације: леукоцита, гранулоцита, седиментације еритроцита и Ц-реактивног протеина као и да је након четири седмице антипсихотичне терапије дошло је до смањења њихових концентрација у крви. У истраживању је показано и да након релативно кратког времена праћења пацијената са првом епизодом схизофреније, долази до поремећаја метаболичких параметара, чак и у групи пацијената третираних антипсихотицима прве генерације, иако у знатно мањој мери у односу на пацијенте лечене антипсихотицима друге генерације или антипсихотичном политерапијом, што је у складу са подацима из литературе. У складу са подацима из литературе су и резултати овог истраживања везани за смањење вредности укупног билирубина и креатин киназе након 4 седмице антипсихотичног третмана.

Литература је адекватна по обиму и садржини. Наведени су, у међународним оквирима, најзначајнији оригинални и прегледни научни радови у овој области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Весне Стефановић под називом „ Квалитет терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди схизофреније” по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

На основу добијених резултата и њихове дискусије кандидат изводи следећи опште закључке:

- Монотерапија антипсихотицима нема већу терапијску ефикасност у односу на антипсихотичну политерапију у првој епизоди схизофреније након 4 седмице антипсихотичног третмана.



- Третман пацијената који се лече антипсихотцима прве односно друге генерације не показује значајне разлике у терапијској ефикасности у првој епизоди шизофреније након 4 седмице лечења.
- Успостављање симптоматске ремисије (према критеријумима Nansy Andreasen и њених сарадника) у првој епизоди шизофреније, након 4 седмице хоспиталног лечења, статистички је значајно најучесталије код пацијената који су примали антипсихотике друге генерације.

Сажетак специфичних закључака истраживања је:

- У првој епизоди шизофреније, након 4 седмице антипсихотичног третмана, дошло је до статистички значајног повећања вредности триглицерида (код све три врсте примењене антипсихотичне терапије), холестерола (након примене антипсихотика друге генерације и антипсихотичне политерапије) и LDL-а (након примене антипсихотика друге генерације) у односу на вредности при пријему.
- Након 4 седмице антипсихотичног третмана у првој епизоди шизофреније дошло је до статистички значајног смањења броја леукоцита и гранулоцита, као и статистички значајног повећања лимфоцита и моноцита у односу на вредности при пријему, без статистички значајне разлике у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.
- Наши резултати су показали да је након 4 седмице антипсихотичног третмана у првој епизоди шизофреније, дошло до статистички значајног смањења броја еритроцита, хематокрита и тромбоцитокрита без статистички значајне разлике у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије.
- Након 4 седмице антипсихотичног третмана пацијената у првој епизоди шизофреније, дошло је до статистички значајног смањења вредности мокраћне киселине, урее, креатин киназе, укупног билирубина и протеина као и статистички значајног повећања гвожђа и натријума у серуму, без статистички значајне разлике у односу на врсту примењене антипсихотичне терапије

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Поред клиничке ефикасности, током хоспиталног третмана у првој епизоди схизофреније неопходно је пратити и безбедност примењене антипсихотичне терапије кроз континуирани мониторинг лабораторијских параметара (хематолошких и биохемијских) у циљу раздвајања оних абнормалности које могу бити директне последице саме болести, од поремећаја насталих услед примене антипсихотичне терапије.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Неки од резултата истраживања објављени су у часопису од међународног значаја.

## **ЗАКЉУЧАК**

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Весне Стефановић под називом „Квалитет терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди схизофреније” сматра да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата Весне Стефановић урађена под менторством проф. др Горана Михајловића, представља оригинални научни допринос у сагледавању клиничке ефикасности и безбедности примењене антипсихотичне терапије у првој епизоди схизофреније.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Квалитет терапијског одговора на антипсихотике у првој епизоди схизофреније” кандидата Весне Стефановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

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

---

**Проф. др Драган Раванић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија –члан

---

**Проф. Др Гордана Мандић–Гајић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске Академије Универзитета Одбране у Београду, за ужу научну област Психијатрија –члан

---

**Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан

---

-----

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

---

Крагујевац, 30.03.2015.

