

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ: МЕДИЦИНСКИ



ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске тезе

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању (“Службени гласник Републике Српске”, број: 73/10, 104/11, 84/12 и 108/13), члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци, и члана 18. Статута Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета на сједници одржаној 12.05.2014. године, донијело је одлуку број 18-3-280/2014 о именовану Комисије за оцјену урађене докторске тезе Мр сц. Сађе Вукадиновић Стојановић, доктора медицине, под називом “Дејство антидепресивних лијекова на дужину QT интервала код депресивних пацијената са алкохолном зависношћу” у саставу:

1. Др Александра Дицков, ванредни професор, ужа научна област Психијатрија, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, предсједник;
2. Др Милан Стојаковић, редовни професор, ужа научна област Психијатрија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан;
3. Др Душко Вулић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан.

Након детаљног прегледа урађене докторске дисертације кандидата Мр сц. др мед. Сађе Вукадиновић Стојановић, Комисија Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци подноси сљедећи Извјештај:

1. УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ

Докторска теза кандидата Мр сц. Сађе Вукадиновић Стојановић, доктора медицине, написана је латиничним писмом (фонт *Times New Roman*, величина 12, проред 1.5), прегледно, јасно и језички коректно, уз цитирање 203 научне референце. Садржи 33 табеле, 24 графикана и 6 слика које прате текст. Теза је написана на укупно 145 страница и штампана на А4 формату. У складу са методологијом писања научно-истраживачких радова, докторска теза садржи девет поглавља:

1. Увод, 2. Циљеви истраживања, 3. Хипотезе, 4. Испитаници и методологија истраживања, 5. Резултати истраживања, 6. Дискусија, 7. Закључци, 8. Литература, и 9. Прилози.

На крају рада наведена је листа скраћеница које су коришћене у писању докторске дисертације, као и називи слика, графикана и табела.

2. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Уводни дио докторске тезе написан је на 40 страна. Сваки реченични навод или наводни пасус праћен је одговарајућом референцом из новије литературе или актуелним извором података. У уводном дијелу кандидат даје дефиницију депресије, са нагласком на тенденцију пораста обољења у свијету, описујући антидепресивне лијекове и њихов утицај на QT интервал, а све са циљем да се подигне свијест и нагласи значај овог проблема. Аутор указује да свуда у свијету постоји свијест о огромном значају депресије као обољења код зависника о алкохолу, које битно утиче на укупно здравље и функционалност ове популације. Заступљеност различитих облика депресије је велика, а количина времена изгубљеног, односно одузетог од нормалне професионалне активности, породичних интеракција и најзад квалитета живљења пацијената је огромна.

Посебан акценат кандидат је ставио на епидемиолошка, клиничка и фармаколошка истраживања која би требало да помогну разјашњавању одговарајућег ефикасног третмана депресије код болесника са алкохолном зависношћу. Кандидат истиче проблем дефинисања депресије као клиничке категорије, потенцирање нежељених дејстава антидепресивних лијекова код

удружених (коморбидитетних) поремећаја, као и спријечавање нежељених ефеката антидепресивне терапије, а што је од кључног значаја за смањење озбиљних посљедица до којих ови поремећаји могу довести код обољелих појединца, њихове породице и заједнице у цјелини. Кандидат наглашава да су подаци којима располажемо у литератури хетерогени и да произилазе из клиничких испитивања у којима су нежељени ефекти лијекова праћени на нестандардизован начин. Такођер, аутор указује да је повезаност депресије и алкохолне болести јасно потврђена.

Значајан дио уводног дијела дисертације посвећен је разумијевању правилне примјене антидепресивне терапије и превентивног дјеловања на нежељене ефекте исте, као што је дејство на продужетак QT интервала код депресивних пацијената са алкохолном зависношћу. На овај начин би се избјегло посљедично испољавање кардиолошке симптоматологије, а самим тим спријечило оштећење квалитета живота пацијената, указујући на важност очувања како тјелесног тако и психичког здравља појединца, а самим тим и друштва у цјелини.

Кандидат истиче други значајан моменат који психијатра доводи у дилему када је у питању примјена антидепресивне терапије као што је постојање хепатичке дисфункције и индукције хепатичких ензима која често компликују фармакотерапију пацијената који болују од алкохолизма. Кроз рад је наглашено да оваква стања могу захтијевати пажљиво праћење нивоа лијека у крви (према упутствима за дати лијек), као и праћење ефеката терапије, и пропратних дејстава, а да би се избјегао ризик од интоксикације психотропним медикаментом, или неки други нежељени ефекти.

Значај студије се огледа у чињеници да у литератури постоји веома мали број студија које се баве проблемом дејства антидепресивних лијекова на дужину QT интервала депресивних пацијената са алкохолном зависношћу. Подаци којима располажемо углавном су базирани на популацију која не обухвата алкохолне зависнике. Овим истраживањем кандидат разрјешава бројне дилеме везане за примјену антидепресивних лијекова и њихово дејство на дужину QT интервала код депресивних пацијената са алкохолном зависношћу. Резултати истраживања омогућују терапеутима добијање значајних информација о избору и потенцијалним нежељеним ефектима антидепресивног лијека код испитиване популације пацијената, чиме се обезбјеђује најефикаснија и најбезбједнија примјена.

Досадашње студије су мање водиле рачуна о *confounding* факторима, нису

контролисале концентрације серумских електролита, или су испитивале дејство антидепресивних лијекова у присуству других лијекова који остварју утицај на дужину QT интервала, а што умањује добијени резултат тих студија. Имајући у виду да слична истраживања до сада нису спроведена на овим подручјима, а да су депресија и алкохолизам међу водећим проблемима здравственог система читавог свијета, па и код нас, ово истраживање указује на важност разумијевања правилне примјене антидепресивне терапије и на рано спријечавање нежељених ефеката као што је дејство на продужетак QT интервала. Такођер, кандидат указује на већи аритмогени ризик испитиваног лијека услијед присуства алкохолизма, самим тим дајући тези додатну вриједност.

У овдје представљеној докторској дисертацији, циљеви рада које је кандидат поставио били су усмјерени на сљедеће: испитивање утицаја интензитета депресије (одређиване примјеном Хамилтонове скале за процјену депресије /*HRSD*/) на дужину QT интервала код депресивних пацијената са алкохолном зависношћу; испитивање утицаја нивоа вриједности серум гама глутамил трансферазе (ГГТ) на електрофизиолошке промјене ЕКГ налаза (тј. дужину QT интервала); и истраживање дејства антидепресивних лијекова (сертралин, пароксетин, венлафаксин) на дужину QT интервала депресивних пацијената са алкохолном зависношћу.

Кандидат у истраживању полази од радне хипотезе да постоји статистички значајна корелација између интензитета депресије и дужине QT интервала код депресивних пацијената са алкохолном зависношћу, да постоји статистички значајна корелација између нивоа серумских вриједности гама глутамил трансферазе (ГГТ) и дужине QT интервала испитиваних пацијената, као и да је присутна статистички значајна разлика дужине QT интервала код депресивних пацијената са алкохолном зависношћу прије и након ординирања испитиваног лијека (сертралин, пароксетин, венлафаксин). Такођер, да су разлике у дејству између испитиваних лијекова на дужину QT интервала статистички значајне.

Предност овог истраживања у односу на студије из литературе огледа се у испитивању ефекта антидепресива на дужину QT интервала у специфичној популацији пацијената (депресивних пацијената са алкохолном зависношћу). Истраживање антидепресивних лијекова на QT интервал депресивних пацијената са

алкохолном зависношћу представља значајан допринос овом још увијек недовољно истраженом подручју. Рано откривање нежељених дејстава на QT интервал депресивних пацијената са алкохолном зависношћу отвара већу могућност превентивног дјеловања на настанак кардиоваскуларних тегоба или обољења кроз израду терапијских смјерница и предлагање могућег спријечавања истих. Резултати овог истраживања доприносе како унапријеђењу даљих научних истраживања у областима психијатрије, тако и унапријеђењу свакодневне клиничке праксе.

Литература коришћена у изради докторске дисертације правилно је цитирана, адекватна, савремена и укључује све аспекте истраживања.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Изабрана методологија је у складу са циљем истраживања. Дизајн и фазе истраживања, прегледи, неопходне анализе и методологија рада су јасно описани и одабрани у складу са важећим стандардима и нормама. Овим истраживањем обухваћени су пацијенти мушког пола (старији од 18 година), обољели од алкохолне болести, лијечени на одјељењу за болести зависности Клинике за психијатрију Клиничког центра у Бањој Луци и Клинике за психијатрију Универзитетско-клиничког центра у Новом Саду, код којих је на почетку хоспитализације на основу ДСМ-IV критеријума и позитивне Хамилтонове скале за процјену депресије дијагностикована депресија тј. депресивни поремећај. Студија је обухватила укупно 147 пацијената, подијељених у три подгрупе са по 49 пацијената, од којих је свака подгрупа примала један од испитиваних лијекова: сертралин (*Setaloft*), пароксетин (*Deprozel*) и венлафаксин (*Venlafaxin*). Ординирана антидепресивна терапија је главни критеријум по којем смо пацијенте подијелили у групе. Користиле су се оптималне терапијске дозе антидепресива тј. дозе препоручене од стране произвођача лијека (*Setaloft 50 mg 1,0,0; Deprozel 20 mg 1,0,0; Venlafaxin 37.5 mg 1,0,1*).

Ова студија је проспективног карактера и трајала је у временском периоду од годину дана. Код пацијената су одређиване вриједности гама глутамил трансферазе (ГТТ) као индикатора интензитета алкохолизма и лезије јетрених ћелија (хепатоцита), електролитни статус (Натријум, Калијум, Калцијум и Магнезијум), те вриједности креатин киназе изоензима *MB (CK-MB)* на почетку студије и

двадесетог дана по пријему на лијечење.

Да би били укључени у ову студију, пацијенти су морали да задовољавају следеће критеријуме: да имају клинички дијагностиковану зависност о алкохолу, да задовољавају критеријуме по ДСМ-IV за депресивне поремећаје, такође је било неопходно посједовање нивоа разумијевања довољног да интелигентно сарађују са испитивачем, да имају нормалне референтне вриједности налаза електролита (*Na*, *K*, *Ca*, *Mg*), да немају поремећај срчаног ритма и да су без дијагностикованих срчаних обољења.

За ово испитивање битне карактеристике пацијената и самог поремећаја евидентиране су на стандардан начин, упитником који је обухватао социодемографске податке, податке о хередитету, личној анамнези, анамнези болести, биохемијским претрагама, врсти депресије и примјењеног антидепресива. Остали подаци од значаја за студију прикупљани су по обрасцу датом у прилогу дисертације. Поред пола евидентирана је и старост пацијената на почетку испитивања током хоспиталног лијечења. Процијењиван је досадашњи ток болести на основу аутоанамнестички добијених података, као и вријеме протекло до прве манифестације депресивних поремећаја, уз примјену структурисаног обрасца. Редни број хоспитализација говори о тежим рецидивима болести, што нам је значајно за праћење тока болести. Аутоанамнестички су регистровани и стресни догађаји који су се десили уназад пола године прије настанка депресивног поремећаја зависника од алкохолне болести. Постојање депресије процијењивано је на основу аутоанамнестички добијених података, и клиничког посматрања. Направљена је подјела на постојање депресије (минор и мајор). Тежина депресије је процијењивана Хамилтоновом скалом за процјену депресивности (*HRSD*) са 17 питања (ајтема):

- прво тестирање на почетку студије како би дијагностички критеријуми за депресивну епизоду према ДСМ-IV били задовољени,
- друго тестирање 20-тог дана након ординирања одговарајућег антидепресива.

У овом истраживању користена је ДСМ-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV revision*) класификација у евиденцији дијагноза пацијената, с обзиром да се препоручује при изради научно-истраживачког рада.

Електрокардиографски снимак (ЕКГ налаз) је рађен код свих пацијената током хоспитализације у наведеним временским периодима:

1. на почетку студије, прије ординирања одговарајућег антидепресива у 11h;
2. 20-тог дана након ординирања одговарајућег антидепресива у 11h.

Мјерење је вршено код пацијента у мировању (у лежећем положају) током 20 секунди. У овој студији глобални QTc интервал (12-одводни), одређиван је аутоматски примјеном ЕКГ апарата произвођача и типа “*Schiller Cardiovit AT-1*” који користи “*CHILLER ECG Measurement and Interpretation Software for Children and Adult ECGs*”. Вршена је провјера аутоматског мјерења подударањем срчаниих фреквенција у V3 одводу *AutoCAD* полуаутоматском методом.

Статистичка обрада узорака извршена је у *SPSS 20.0* програмском пакету за *Windows*. Графикони су израђени у програмима *Excel 2007* и *SPSS 20.0*. Кориштене су методе дескриптивне статистике и методе статистичког тестирања хипотеза. Као методе првог избора кориштене су параметријске методе, а у случају нарушавања претпоставки о нормалности распореда и хомогености варијанси одговарајуће непараметријске методе. Контрола варијабилности и мијешања утицаја (*confounding-a*) вршена је методом поновљеног мјерења (*repeated measures test*) и примјеном мултифакторских регресионих модела са утврђивањем степена колинеарности између испитиваних независних варијабли.

За испитивање сигнификантности разлике дужине QTc интервала након ординирања антидепресива кориштен је t- тест зависних узорака (*Paired Samples T test*). Сигнификантност разлике дужине QTc интервала између ординираних антидепресива одређивана је непараметријским *Kruskal-Wallis H* тестом. Зависност дужине QTc интервала од серумских вриједности гама глутамил трансферазе (ГГТ), креатин киназе изоензима *MB (CK-MB)*, и вриједности *HRSD* скорa испитиване су мултиплим линеарним регресионим моделом, а у случају нарушавања претпоставки теста генерализованим линеарним моделом (*generalized linear model*) поткласе *ЛИНЕАР* и гама са лог линком робусни процјенитељ. Разлике у дужини QTc интервала у зависности од одговора на антидепресивну терапију, као и потенцирање дејства степена оштећења миокарда на дужину QTc интервала ординираним антидепресивом анализиране су употребом униваријатног општег

линеарног модела (*general linear model*) будући да нису биле нарушене претпоставке о нормалности резидуала, као ни претпоставке о хомогености варијанси. Анализиран је и ефекат емпиријских вриједности на нагиб ("*slope*") регресионе праве (*Cook*-ова дистанца и упоришне / *leverage* вриједности). Статистички закључци изнесени су на основу двосмјерних (*2-tailed p* вриједности), и нивоа сигнификантности $p < 0.05$.

Величина узорка одређивана је на основу пилот узорка величине $n = 10$ (по 10 пацијената из сваке групе ординираних антидепресива) за снагу t теста зависних узорака (нормалног распореда) од 0.8 и нивоа сигнификантности $\alpha = 0.05$. При томе је установљена највећа стандардна девијација диференција/разлика дужине QTc интервала од $SD = 24.189$ ms у венлафаксинској групи, због чега је иста послужила као основ за утврђивање величине узорка. *Shapiro-Wilk* тест нормалности распореда је износио $p = 0.410$. На овај начин настојала се оповргнути нулта хипотеза са вјероватноћом од 80% за просјечну стварну разлику дужине QTc интервала прије и након ординирања антидепресива од 9.9 ms, што износи 2.41% од средње измјерене вриједности QTc интервала прије ординирања венлафаксина. Израчуната величина узорка је износила $n = 49$ субјеката. Одабране статистичке методе за анализу добијених резултата су адекватне.

Након увида у добијене резултате овог рада лекар практичар јасно може да донесе закључке који ће му знатно помоћи у одлуци о даљем терапијском модалитету, када пред собом има депресивног пацијента, зависника о алкохолу.

Примјењене методе су адекватне и савремене и омогућиле су да се добију логични и корисни резултати. Није било промјена плана истраживања, а испитивани параметри су дали довољно елемената да се остваре сви задани циљеви истраживања. Статистичка обрада података је адекватна, будући да су се у анализи користиле одговарајуће методе дескриптивне и аналитичке статистике. Резултати су јасно конципирани и представљени табеларно и графички. У веома детаљној дискусији, кандидат показује способност да синтетизује податке, разматра резултате, доводи их у међусобну везу и упоређује са доступним подацима из литературе. Закључци су јасни и концизни, простеки из јасно приказаних резултата и дискусије, те дају значајан допринос у раду лекара практичара.

4. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

У поглављу резултати докторске дисертације најприје су приказане демографске карактеристике пацијената на испитиваном узорку, а затим резултати испитивања дејства антидепресивних лијекова на дужину QT интервала. Резултати су правилно, логично и јасно тумачени, те поређени са истраживањима других аутора уз довољно критичности. Кандидат долази до неких сазнања која су слична онима у свјетској литератури, али и до нових сопствених.

Допринос представљене докторске дисертације је у томе што је доказано да постоји статистички значајна повезаност/корелација *HRSD* скорa (интензитета депресије) и дужине QTc интервала у популацији пацијената са алкохолном зависношћу, односно, више вриједности *HRSD* скорa су биле статистички значајно удружене са дужим QTc интервалом. Такође, утврђена је статистички значајна позитивна повезаност серумских вриједности гама глутамил трансферазе (ГТТ) и дужине QTc интервала.

У студији је доказано да су веће серумске концентрације ГТТ (као параметра који одражава интензитет алкохолизма) биле статистички значајно повезане са вишим вриједностима креатин киназе изоензима *MB (CK-MB)* тј. степеном оштећења миокарда.

У експерименталној групи након ординирања венлафаксина уочена је статистички значајна позитивна корелација *HRSD* скорa (интензитета депресије) и серумских вриједности *CK-MB* (степен оштећења миокарда), а у групи након ординирања сертралина забиљежено је повлачење степена оштећења миокарда.

Утврђено је са статистичком вјероватноћом од 2.5 % да је повећање дужине QTc интервала веће од 4.0 ms након ординирања пароксетина указујући на безбједност примјене овог антидепресива код испитиване популације пацијената (депресивних пацијената са алкохолном зависношћу). Код друга два антидепресива није установљена тако ниска граница продужења QTc интервала (сертралин 11.270 ms, венлафаксин 7.874 ms), што би због хетерогености узорака и веће варијабилности захтијевало додатна испитивања. Истакнуто је да се наведени резултати односе на терапијске дозе препоручене од стране произвођача.

Предочени резултати указују да удружена депресија код пацијената са алкохолном зависношћу увелико повећава осјетљивост ових пацијената на кардиотоксичне ефекте, укључујући и ефекте лијекова који продужују QTc интервал. Због тога терапија депресије има велики значај код ове популације пацијената, тим више што у овој студији у периоду детоксикације/апстиненције није установљено значајније продужење QTc интервала у зависности од примјене пароксетина/deprozel-a.

Истраживање је посебно значајно због растућег проблема алкохолизма на подручју Републике Српске и БиХ, као и растућег проблема депресије услијед ранијих ратних дешавања и лошег социо-економског статуса грађана. Будући да алкохолизам у коморбидитету са депресијом увелико повећава ризик срчаних обољења, као и осјетљивост на дејство лијекова који продужавају QTc интервал, постоји велика потреба за лијечењем депресије код испитиване популације пацијената. Резултати овог истраживања усмјеравају нас на прави пут.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска теза “Дејство антидепресивних лијекова на дужину QT интервала код депресивних пацијената са алкохолном зависношћу” израђена је у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве тезе. Теза је урађена по правилима и принципима израде научно-истраживачког рада. Иста је резултат оригиналног научног и стручног рада кандидата, а вриједност јој даје практична примјењивост добијених резултата. Теза је методолошки добро постављена, а материјал је статистички адекватно обрађен. Закључци су засновани на релевантним чињеницама. Резултати и закључци су практично примјењиви и мислимо да представљају оригиналан допринос струци и науци. Теза је оригинална и сличних није било у нашој средини.

Комисија за оцјену урађене докторске тезе једногласно даје позитивну оцјену докторске тезе под називом “Дејство антидепресивних лијекова на дужину QT интервала код депресивних пацијената са алкохолном зависношћу” кандидата Мр сц. др мед. Сање Вукадиновић Стојановић и предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати овај Извјештај и омогући кандидату да своју тезу јавно брани.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Александар Ђинђић

2. Проф. др Милан Стојаковић

3. Проф. др Душко Вулић

Бања Лука - Нови Сад, мај 2014. године