

**Наставно-научном вијећу Медицинског факултета
Универзитета у Бањој Луци
Сенату Универзитета у Бањој Луци**

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци број: 18-3-66/2013 од 06.02.2013. године, са Сједнице Наставно-научног вијећа Медицинског факултета одржане 06.02.2013. године, именована је Комисија са оцјену подобности теме „ДЕЈСТВО АНТИДЕПРЕСИВНИХ ЛИЈЕКОВА НА ДУЖИНУ QT ИНТЕРВАЛА КОД ДЕПРЕСИВНИХ ПАЦИЈЕНАТА СА АЛКОХОЛНОМ ЗАВИСНОШЋУ“ и кандидата мр сц. др мед. Сање Вукадиновић.

1. Др Александра Дицков, ванредни професор, ужа научна област: Психијатрија, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, предсједник комисије;
2. Др Милан Стојаковић, ванредни професор, ужа научна област: Психијатрија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан;
3. Др Марија Бургић-Радмановић, редовни професор, ужа научна област: Психијатрија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан.

Након детаљног прегледа пријаве докторске дисертације и библиографије кандидата мр сц. др мед. Сање Вукадиновић, Комисија Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци подноси

**ИЗВЈЕШТАЈ О ОЦЈЕНИ ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ
И КАНДИДАТА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА

Сања Вукадиновић, доктор медицине и магистар медицинских наука је рођена 10.11.1970. године у Загребу, Република Хрватска. Осмогодишње школовање је завршила у Босанској Дубици, након чега је уписала Математичку гимназију и стекла звање математички техничар. Током школовања је више пута награђивана како за успјех у стицању предвиђеног знања тако и током такмичења општинског и регионалног нивоа из математичких и литерарних вјештина. Дипломирала је на Медицинском факултету у Бањој Луци 2002. год., те стекла звање доктор медицине.

Приправнички стаж је обавила у Клиничком центру у Бањој Луци, гдје је положила и испит о стручној оспособљености за самосталан рад пред комисијом Министарства здравља Републике Српске. У међувремену је завршила приватну школу за дизајн ентеријера, Ауторског архитектонског атељеа Амбијент (2001-2002), у Београду.

2005. год започела је специјализантски стаж у Клиници за психијатрију, Клиничког центра у Бањој Луци, а 2009. године задњу годину дана специјализантског стажа провела на Институту за психијатрију и неурологију у Новом Саду. Специјалистички испит положила је 2009. године с одличним успјехом, те стекла звање специјалисте психијатрије.

Од шк. 2009/2010. године уписана је на послиједипломски студиј Медицинског факултета у Бањој Луци, исти завршила са средњом оцјеном 10,0, а магистарску тезу под називом «Анализа настанка депресивног поремећаја код пацијената након можданог удара» је одбранила у јулу 2012. године на Медицинском факултету у Бањој Луци, те промовисана у магистра медицинских наука.

У јулу мјесецу 2011. год. од Министарства здравља и социјалне заштите Републике Српске добија рјешење за одобрење уже специјализације из судске психијатрије, коју је започела у јануару 2012. године на Медицинском факултету у Новом Саду, а испит из исте полаже у марту мјесецу ове године.

Завршила је едукацију из примјене електроконвулзивне терапије (ЕКТ-а) у ВМА у Београду, те едукацију из Добре клиничке праксе у Бањој Луци. Едукацију из

Трансакционе анализе завршила је у Новом Саду, Тренинг ТА – 101, те добила европски сертификат. Едукација на тренингу тренера "Основни модул обуке професионалаца укључених у ХИВ превентивне програме у затворским установама", завршила је у Бањој Луци.

Три године је радила у *V&S company* у Новом Саду, до почетка 2003. год., а 2004. год. запослила се у Клиничком центру у Бањој Луци, на радно мјесто доктора медицине–одјељенски љекар у Клиници за психијатрију, на одјељење за специјалне психијатријске дјелатности, затим на одјељење за ургентну психијатрију, те на одјељење за болести зависности. Сада ради као шеф одјељења за болести зависности Клинике за психијатрију, Универзитетско Клиничког Центра Бања Лука. Уже подручје практичне и теоријске дјелатности су јој болести зависности, афективни поремећаји и судска психијатрија.

Активно је судјеловала на другом конгресу психијатара БиХ, који је одржан у Сарајеву 17 – 20. октобра 2007. год., 19-том Европском конгресу психијатара у Бечу, 2011. год., те активно и пасивно учествовала на многобројним конгресима, симпозијумима и семинарима из области психијатрије. Организовала је едукације о болестима зависности и била позивани предавач на тему болести зависности узроковане психоактивним супстанцама.

Учествовала је у студијама и пројекту о метадрону, превенцији ХИВ/АИДС инфекција, клиничкој студији о Асентри, Риссару. Технички је асистент на Метадронском центру у Бањој Луци. Такође, учествовала је у пројекту ЕПА, Процјена утицаја трауме менталних поремећаја повезаних на ране каријере психијатара, клиничку праксу, доступност интервенције за трауме у вези менталних поремећаја и обуке у психо-трауматологији, који је понуђен у различитим европским земљама.

Завршила је више курсева из области компјутерске технологије током средњошколског образовања и страних језика (њемачки и енглески), које активно говори.

Члан је Удружења психијатара БиХ, члан Удружења младих специјалиста и специјализаната психијатрије/неуропсихијатрије БиХ, члан Удружења трансакционих аналитичара Србије, Друштва доктора медицине Републике Српске, Коморе доктора медицине Републике Српске и Струковног синдиката доктора медицине. Била је предсједник удружења младих психијатара/неуропсихијатара Босне и Херцеговине у периоду 2010-2012., као и спољни дописник портала Здравље, Мама и Беба.

Аутор и коаутор је неколицине научних и стручних радова објављених у познатим домаћим и страним часописима. Сарадник је у књизи Монографија о Клиници за психијатрију у Бањој Луци, 40 година Клинике за психијатрију Клиничког центра Бања Лука (1965-2005).

Библиографија:

Магистарски рад:

"Анализа настанка депресивног поремећаја код пацијената након можданог удара", Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, Република Српска, БиХ, одбрањен 06.07.2012. год.

Оригинални научни радови у часописима националног значаја:

1. **С. Вукадиновић**, М. Стојаковић, Н. Бањац. Миртазапин у лијечењу депресивних пацијената, Psymedica, Република Српска, Бања Лука, 2010; 1, 1-2: 9-15.
2. **С. Вукадиновић**, М. Стојаковић. Суицидалност код депресивних пацијената, Psymedica, Република Српска, Бања Лука, 2010; 1, 1-2: 23-29.
3. М. Стојаковић, **С. Вукадиновић**. Алкохолна болест код жена: истраживање одабраних фактора, Биомедицинска истраживања, Фоча, 2010, 1(1): 42-47.
4. **С. Вукадиновић**, М. Стојаковић, З. Стојановић. Стрес као фактор ризика у настанку депресије након можданог удара , Psymedica, Република Српска, Бања Лука, 2012; 3(1-2): 16-27.
5. **С. Вукадиновић**, М. Стојаковић, З. Стојановић. Квалитет живота пацијената са депресијом након можданог удара, Psymedica, Република Српска, Бања Лука, 2012; 3(1-2): 5-15.

Оригинални стручни радови у часописима међународног значаја:

1. Н. Бањац, Г. Маравић-Оплакан, **С. Вукадиновић**. Акутне интоксикације хемијским агенсима у СХМП Бања Лука, АВС- часопис ургентне медицине, Београд 2008; 1-2: 50-53.
2. Н. Бањац, Г. Маравић-Оплакан, Д. Вулић, **С. Вукадиновић**. Артеријска хипертензија и пушење као фактор ризика, АВС- часопис ургентне медицине, Београд 2008; 1-2: 54-58.

Оригинални стручни радови у часописима националног значаја:

1. **С. Вукадиновић**, Д. Радивојевић–Вучковић, М. Делић–Савић, В. Панджић. Prevention of suicide and emergency hospitalization of suicidal patient, Scripta medica, Banja Luka, 2007; (supl.1): 6.

Оригинални стручни радови објављени у зборнику радова на научним скуповима у цјелини:

1. М. Стојаковић, **С. Вукадиновић**, В. Панджић. Mirtazapine and sexual dysfunction in depressed outpatients with PTSD. 16th European congress of Psychiatry, Nica 5-9. Aprila 2008.
2. М. Стојаковић, Б. Стојаковић, **С. Вукадиновић**. Telepsychiatric services for follow – up war related post – traumatic stress disorder (PTSD) and enduring personality exchange (F 62.0) after catastrophic expiriense; 49 International Neuropsychiatric Pula Congresses INPC, 17-20. June 2009.
3. **С. Вукадиновић**, М. Стојаковић, З. Стојановић. Миртазапин у лијечењу депресивних поремећаја, Мајски пулмолошки дани, Теслић, Република Српска 2010.

Конгресна саопштења:

1. М. Стојаковић, **С. Вукадиновић**, Н. Бањац. Mirtazapine and sexual dysfunction 18th World Congress of WAS, the 1st World Congress of Sexual Health, Сиднеј, Аустралија 15-19. April 2007.
2. Б. Стојаковић, М. Стојаковић, **С. Вукадиновић**. Depression and war– related posttraumatic stress disorder a 10 – year follow – up, Медицински архив, Сарајево, 2007; 61 (2, supl.2): 27.
3. М. Стојаковић, В. Панджић, **С. Вукадиновић**. Mirtazapine and sexual dysfunction and difficulties in depressed outpatients with enduring personality change (F62.0), 13. национални конгрес србијанске асоцијације психијатара, Београд 19-22. октобра 2008.
4. М. Стојаковић, Б. Стојаковић, **С. Вукадиновић**, В. Панджић. Sexual function in depressed outpatients with enduring personality change (F62.0) taking mirtazapine, 22. nd ECNP Congress, Istambul, Turkey 12 – 16 september 2009.
5. **С. Вукадиновић**, Н. Зивлак Радуловић, А. Митровић, З. Стојановић. Alcoholic disease in the female population, European Psychiatry, 2011: Vol. 26 (1): P 03-522.
6. М. Стојаковић, **С. Вукадиновић**, Н. Бањац. Mirtazapine and sexual dysfunction, Медицински архив, Сарајево, 2007; 61 (2, supl. 2): 17.

2. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Значај истраживања

Студије које су истраживале везе између кориштења антидепресивних лијекова и њиховог дејства на QT интервал, као и ризика за кардиоваскуларне болести произвеле су противрјечне резултате. С обзиром да је већина тих истраживања била усмјерена на пацијенте којима је већ дијагностицирана кардиоваскуларна болест, истраживачи нису могли утврдити да ли је кардиоваскуларна болест довела до депресије и кориштења антидепресива, или су антидепресиви својим нежељених ефектима проузроковали настанак одређеног кардиоваскуларног обољења или његово погоршање, а ниједна студија није проведена на узорку који би представљао специфичну популацију депресивних пацијената зависних о алкохолу.

Статистичке анализе показују да свуда у свијету постоји свијест о огромном значају депресије као обољења код зависника о алкохолу, које битно утичу на укупно здравље и функционалност наведене популације. Заступљеност различитих облика депресије је велика, а количина времена изгубљеног, односно одузетог од нормалне професионалне активности, породичних интеракција и најзад квалитета живљења је огромна.

Епидемиолошка, клиничка и фармаколошка истраживања која би требало да помогну разјашњавању одговарајућег ефикасног третмана депресије сусрела су се од самих почетака са проблемима дефинисања депресије као клиничке категорије, потенцираног дејства код коморбидитетних поремећаја, као и спрјечавања нежељених ефеката антидепресивне терапије што је од кључног значаја за смањење озбиљних посљедица до којих ови поремећаји могу довести код појединца, њихове породице и заједнице у цјелини.

Примјена адекватног психофармаколошког третмана представља централни дио терапијског процеса депресивних особа. Подаци којима располажемо потичу из клиничких испитивања у којима се нежељени ефекти лијекова прате на различите начине. Могуће је да на овакав начин прикупљене информације не дају прецизну слику о нежељеним ефектима који се могу видјети током дуготрајне примјене

антидепресива у свакодневној клиничкој пракси.

Из напред наведених разлога истраживање дејства 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 би отворило већу могућност превентивног дјеловања на настанак кардиоваскуларних тегоба или обољења кроз израду терапијских смјерница и предлагање могућег начина спрјечавања истих. Добијени резултати овог истраживања имаће своју клиничку примјену и представљаће несумњив допринос у разумјевању дејства антидепресивних лијекова на QT интервал депресивних пацијената са алкохолном зависношћу-

Преглед истраживања

У поглављу Преглед истраживања пријаве докторске дисертације јасно су и логичким слиједом описани основни појмови о проблему који се истражује, те представљен значај депресије и антидепресивних лијекова код пацијената са алкохолном зависношћу и њихов утицај на QT интервал.

Посебно је описана депресија са нагласком на тенденцију пораста обољења у свијету, а затим антидепресивни лијекови и њихов утицај на QT интервал, с циљем да се подигне свијест и нагласи значај овог проблема. Кандидат указује да је повезаност депресије и алкохолне болести јасно потврђена и детаљно описује значај дејства антидепресивних лијекова на QT интервал, указујући на потенцирање дејства.

Повећан интерес за испитивање дејства антидепресивних лијекова на дужину QT интервала код депресивних пацијената нарочито због хетерогених резултата у скоро свим аспектима истраживања, указује нам на потребу изналажења најефикаснијих одговора на питања која значајно доприносе крајњим резултатима самог истраживања, а евентуално би помогли проналажењу најдекватнијих смјерница у расвјетљавању ових битних елемената.

Депресивни поремећај често се јавља уз злоупотребу или зависност од алкохола и других психоактивних супстанци. Ако се на основу процјене утврди присуство

поремећаја изазваних психоактивним супстанцама, они морају бити подвргнути лијечењу. Антидепресиви могу бити примјењени у циљу лијечења симптома депресије који наступају по иницирању апстиненције. Хепатичка дисфункција и индукција хепатичких ензима често компликују фармакотерапију пацијената који болују од алкохолизма. Оваква стања могу захтјевати пажљиво праћење нивоа лијека у крви (према упутствима за дати лијек), терапијских ефеката и пропратних дејстава како би се избјегао ризик од интоксикације психотропним медикаментом или други нежељени ефекти.

Истраживања из наше земље упућују да је депресија најчешће непрепозната, а самим тим и нелијечена, што има високу социјалну и економску цијену. Због свега тога, рана дијагностика и правовремено, адекватно и ефикасно лијечење и збрињавање депресије, као и спрјечавање нежељених ефеката антидепресивне терапије од кључног значаја је за смањење озбиљних посљедица до којих ови поремећаји могу довести код појединца, њихове породице и заједнице у цјелини.

Примјена адекватног психофармаколошког третмана представља централни дио терапијског процеса депресивних особа. Савременом клиничару стоји на располагању широка палета различитих група антидепресива, а избор одговарајућег лијека заснива се на процјени његове ефикасности, подношљивости и сигурности примјене.

Избор антидепресива првог реда зависи од индивидуалне процјене и уклапања клиничких фактора попут подношљивости, индивидуалних карактеристика пацијента, нежељених ефеката и цијене, односно доступности лијека. Депресија повећава ризик од кардиоваскуларних болести. Доказано је да симптоми депресије повезани са срчаном болешћу дају одговор на антидепресиве, посебно код пацијената који у анамнези имају депресивни поремећај.

У студији (мета-анализа) *Barbey*-а и *Roose*-а потврђује се мања токсичност ССРИ антидепресива (укључујући и ЕКГ налаз) код изолованог тровања у односу на трицикличне антидепресиве. У комбинацији са алкохолом и другим медикаментима токсичност се значајно повећава. Интересантно је да су тровања са тридесет пута већим дозама од уобичајене терапијске дневне дозе биле прћене блажим симптомима. Оно што аутори не наводе, а треба имати на уму, су фармакокинетичке карактеристике лијекова (нпр. вријеме апсорпције), као и спровођење раних

терапијских мјера тровања које објашњавају блажу симптоматологију високих доза ССРИ.

Код пацијената са кардиолошким проблемима треба пратити појаву кардиолошких симптома, промјене ЕКГ-а, дуготрајну тахикардију и ортостатски пад крвног притиска. Убрзавање срчаног ритма и повећање крвног притиска могу бити повезани са примјеном лијекова норадренергичких својстава, какви су инхибитори поновног преузимања серотонина и норадреналина. Због утицаја синусног ритма на дужину QT интервала и могућност адекватног упоређивања различитих субјеката, QT интервал се коригује за вриједност срчане фреквенције.

Креатин киназа (ЦК) или кратин фосфокиназа (ЦПК) је ензим који катализира реакцију креатин и аденозин трифосфата (АТП) при чему настаје креатин-фосфат и аденозин дифосфат (АДП). У крви у повишеним концентрацијама може бити маркер инфаркта миокарда, рабдомиолизе, мишићне дистрофије или акутног затајења бубрега. Изоензим ЦК-МБ је најосјетљивији и најспецифичнији индикатор доступан за дијагнозу акутног инфаркта миокарда, те у односу на остале изоензиме, најзаступљенији је у срчаном мишићу. Повишење ЦК-МБ у крви наступа око 3-8 сати након појављивања симптома везаних уз срце.

У истраживању се као мјеру интензитета синдрома алкохолне зависности и лезије јетрених ћелија (хепатоцита) користе серумске концентracије гама глутамил трансферазе (ГГТ). Сматра се јаким предиктором акутних коронарних догађаја у наизглед здравих људи из опште популације, независно од других фактора ризика за кардиоваскуларне болести.

Сертралин, пароксетин, миртазапин и венлафаксин имају бенигнији кардиоваскуларни профил у односу на трицикличне антидепресиве. Фактор који у великој мјери утиче на електрофизиолошке карактеристике срца (продужење QTц интервала) и потенцијално аритмогено дејство антидепресива представља специфичност гена који кодирају протеине калијумских срчаних канала, а што у значајној мјери може да повећа вулнерабилност особа на дејство ових лијекова.

У завршном дијелу овог истраживања указано је на чињеницу превентивног третмана потенцијално високоризичних пацијената код којих би антидепресивна

терапија била један од могућих избора, доводећи до могућности остваривања нових терапијских стратегија и унапријеђења како тока, тако и саме прогнозе обољења, придоносећи даљнем усавршавању клиничке праксе ове области у медицини, те придружујући нас скупу оних који су покушали да расвјетле улогу испитиваних антидепресивних лијекова на дужину QT интервала код депресивних пацијената са алкохолном зависношћу.

Радна хипотеза са циљем истраживања

Након детаљног прегледа публикација, дефинисања проблема и правца истраживања, кандидат мр сц. др мед. Сања Вукадиновић је јасно поставила хипотезу истраживања. У истраживању се полази од радних хипотеза да постоји статистички значајна корелација између нивоа серумских вриједности гама глутамил трансферазе (ГГТ) и дужине QT интервала испитиваних пацијената, као и да постоје статистички значајне разлике у дејству испитиваних лијекова (сертралин, пароксетин, венлафаксин) на дужину QT интервала депресивних пацијената са алкохолном зависношћу.

Како би доказала радне хипотезе, кандидат мр сц. др мед. Сања Вукадиновић је јасно поставила сљедеће циљеве истраживања: испитати утицај нивоа вриједности ГГТ на електрофизиолошке промјене ЕКГ налаза (тј. дужину QT интервала) депресивних пацијената са алкохолном зависношћу, испитати утицај интензитета депресије (одређиване примјеном Хамилтонове скале за процјену депресије) на дужину QT интервала испитиване групе пацијената и истражити дејство антидепресивних лијекова (сертралин, пароксетин, венлафаксин) на дужину QT интервала депресивних пацијената са алкохолном зависношћу.

Материјали и метод рада

Дизајн истраживања, фазе истраживања, прегледи, неопходне анализе и методологија рада су јасно описани и одабрани у складу са важећим стандардима и нормама. Мјесто предложеног испитивања Универзитетско Клинички Центар Бања

Лука, Клиника за психијатрију, одјељење за болести зависности, омогућава несметаност у провођењу истраживања.

Испитаници и мјесто испитивања

Истраживање ће се спроводити по проспективном типу, у временском периоду 2012/2013. год., обухватајући пацијенте мушког пола, старије од 18 година, оболеле од алкохолне болести, лијечене на одјељењу за болести зависности, Клинике за психијатрију, Универзитетско Клиничког центра у Бањој Луци, код којих је на почетку хоспитализације на основу ДСМ-IV и позитивне Хамилтонове скале дијагностикована депресија тј. депресивни поремећај.

Дефинисање групе испитаника

Студија обухвата укупно 147 пацијената, подјелиених у три подгрупе са по 49 пацијената, од којих свака подгрупа прима један од испитиваних лијекова: сертралин (Сеталопт), пароксетин (Депрозел) и венлафаксин (Венлафаксин). Користе се најниже оптималне терапијске дозе антидепресива, тј. дозе препоручене од стране произвођача лијека (Сеталопт 50mg 1,0,0; Депрозел 20mg 1,0,0; Венлафаксин 2x37.5mg 1,0,1). Због неопходности примјене анксиолитика у ублажавању и спријечавању симптома алкохолног апстиненцијалног синдрома код пацијената се ординира у току терапијског третмана анксиолитик у једнаким дозама (Лекселијум 3mg 1,1,2).

Код ових пацијената ће се одређивати вриједности гама глутамил трансферазе (ГГТ) као индикатора интензитета алкохолизма, електролитни статус (Натријум, Калијум, Калцијум, и Магнезијум), те вриједности ЦК-МБ, на почетку студије и двадесетог дана по пријему на лијечење.

Дефинисани су критеријуми за укључивање и искључивање пацијената у/из истраживања, одређене су социодемографске карактеристике као и подаци о ранијим болестима, личну и породичну анамнезу (у прилогу формулар за пристанак пацијената на испитивање, анкета, скала за процјену депресивности одабрана за кориштење-Хамилтонова скала).

У студију ће бити укључени пацијенти са нормалним налазом електролита (Натријум, Калијум, Калцијум, и Магнезијум), без поремећаја срчаног ритма и дијагностикованих срчаних обољења. Из студије ће бити искључени пацијенти са

дијагностикованим конгениталним синдромом продуженог QT интервала (“Long QT syndrome”), Бругада синдромом, акутним инфективним обољењима, аутоимуним и малигним обољењима, те пацијенти који примају лијекове који продужавају QT интервал као што су: антипсихотици (сертиндол, хлорпромазин, тиоридазин, пимозид, халоперидол, флуфеназин), литијум, трициклични антидепресиви (доксепин, мапротилин, амитриптилин) и антихистаминици (терфенадин, мизоластин).

Документација

За ово испитивање битне карактеристике пацијената и самог поремећаја евидентирани су на стандардан начин, упитником који је обухватао социодемографске податке, податке о хередитету, личној анамнези, анамнези болести, биохемијским претрагама, врсти депресије и антидепресива. Остали подаци од значаја за студију прикупљани су по обрасцу датом у прилогу.

Социодемографски подаци

Поред пола евидентирана је и старост пацијената на почетку испитивања током хоспиталног лијечења.

Према степену образовања, односно школској спреми, пацијенти су подијељени у 4 категорије: без школе, са непотпуном основном и основном школом, затим са средњом школом, и са вишом и високом школом.

У односу на радни однос испитаници су разврстани на: оне који нису у радном односу, који су у радном односу и пензионере.

За процјену брачног стања предвиђене су сљедеће категорије: неожењен/неудата, ожењен/удата, разведен/а, удовац/ица.

Процјењивање економског статуса вршено је у складу са приликама у нашој земљи у времену испитивања. Испитаници су разврстани у 3 категорије: добар материјални статус (виша примања, посједује некретнине или стан), задовољавајући материјални статус (просјечна примања, ријешен стамбени проблем) и лош материјални положај (ниска примања, неријешен стамбени проблем или социјални случајеви).

Тип насеља или мјесто становања одређивано је сљедећим категоријама: градско, сеоско или колективни центри, а такође испитиван је и миграциони статус у смислу

постојања миграционог кретања или не.

Хередитет

У процјени хередитарног оптерећења узимани су у обзир само рођаци првог степена. Подаци о хередитету прикупљани су аутоанамнестички. Евидентирани су сљедећи поремећаји: депресивни поремећаји или суицид, друга психијатријска обољења. Вриједност овако добијених података је увијек проблематична из више разлога. Наиме, психички поремећаји у породици нису увијек били препознати и лијечени, а поред тога се дешавало да и пацијенти овакве податке намјерно прећуте.

Лична анамнеза

Процјењивано је присуство поремећаја у виду хипертензије, шећерне болести, хиперлиппротеинемije, дебљине, срчаних поремећаја, плућних болести, малигних обољења. Аутоанамнестички су добијени подаци о постојању алкохолизма, пушењу цигарета, евентуалном конзумирању психоактивних супстанци - дрога, као и ранијим психичким поремећајима.

Анамнеза болести

Евидентирана је старост пацијената током манифестације болести. Процјењиван је досадашњи ток болести на основу аутоанамнестички добијених података, као и вријеме протек до прве манифестације депресивних поремећаја, уз примјену структурисаног образаца датог у прилогу. 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, а обухватили су сљедеће стресне ситуације: смрт брачног друга, члана породице или блиске особе из окружења, губитак материјалних добара по било ком основу, стамбени или пословни проблеми, сазнање о постојању коморбидног обољења и сл.).

Електрокардиографски снимак (ЕКГ налаз) би се радио код свих пацијената током хоспитализације у доле наведеним временским периодима:

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

ЕКГ налази ће се скенирањем преводити у дигитални формат, након чега би помоћу

AutoCAD 2004 дигиталног софтвера била одређивана дужина QT интервала у II одводу.

QT интервал би се мјерио у три сусједна срчана циклуса са корекцијом за фреквенцију срца помоћу Фрамингхамове формуле $QT_{ц} = QT + 0.154 (1000 - PP)$ а за статистичку анализу била би корштена средња вриједност мјерених интервала.

Клиничка слика

Тежина депресије ће се процјењивати Хамилтоновом скалом за процјену депресивности 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

Хамилтонова скала (ХАМД) је најчешће коришћена скала за квалификовање тежине депресије, код болесника код којих је већ постављена дијагноза. Попуњава је испитивач, широко се примјењује, поуздана је, а користиће се краћа верзија 17-ајтема.

Скала за процјену депресивности

Израженост депресивних симптома процјењује се примјеном стандардизираних оцјенских скала. Најпознатија је Хамилтонова оцјенска скала за депресију, конструисану 1960. год. Овдје је кориштена верзија од 17 питања (ајтема) и користи се за квантификацију интензитета симптома депресивности. Откако је уведена у психијатријску праксу незаобилазан је инструмент у клиничким и фармаколошким истраживањима, као и у клиничкој пракси.

Хамилтонова скала (ХАМД) је скала клиничке процјене синдромске депресивности и представља "златни стандард" за утврђивање интензитета депресивности, праћење успјеха терапије, валидирање нових скала депресивности, провјеру неких теоријских становишта, разрјешавање неких диференцијално дијагностичких дилема.

Тежина депресије одређује се скоровањем на сљедећи начин:

- а) скор 0-7 је показатељ да депресија није присутна;
- б) скор 8-15 говори у прилог постојања минор (мале) депресије;
- ц) скор ≥ 16 говори у прилог постојања мајор (велике) депресије.

Дијагностика

Ми смо се у овом истраживању служили америчком класификацијом, односно Дијагностичко-статистичким приручником америчког удружења психијатара, ИВ ревизија - ДСМ-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV ревизија) класификацијом у евиденцији дијагноза пацијената, с обзиром да се препоручује при изради научно-истраживачког рада.

Поред горе наведеног, на располагању имамо и други операционализовани дијагностички систем - Међународну класификацију болести, повреда и узрока смрти, 10 ревизија (МКБ-10) Светске здравствене организације, поглавље Ф које се односи на менталне поремећаје која представља и званичну класификацију у нашој земљи.

ДИЗАЈН СТУДИЈЕ

Фаза 1.

- Избор пацијената за испитивање по започињању студије.
- Провјера добијених вриједности наведених претрага у горњем тексту, према наведеним критеријумима у одређеном временском термину.
- Дијагностиковање постојања депресивног поремећаја код зависника о алкохолној болести уз помоћ обрасца датог у прилогу.

Фаза 2.

- ЕКГ налази ће се скенирањем преводити у дигитални формат, након чега би помоћу *AutoCAD 2004* дигиталног софтвера била одређивана дужина QT интервала у II одводу.
- Мјерење QT интервала у три срчана циклуса уз корекцију за фреквенцију срца помоћу напријед наведе формуле.
- Испитати дејство антидепресивних лијекова кориштених у испитивању, те евидентирати њихове евентуално настале нежељене ефекте у на дужину QT интервала депресивних пацијената зависних о алкохолу.

Временско планирање

Почетак студије је планиран за децембар мјесец 2012. године.

Добијени резултати спроведених тестирања биће статистички обрађени,

анализирани и компарирани како бисмо добили одговоре на питања истакнута у задатим циљевима и хипотезама истраживања на задату тему.

Статистичка обрада добијених података

Формирање одговарајуће базе података са подацима о испитаницима и вриједностима појединачних испитивања је извршено одмах након започињања студије. Након уноса, обрада података ће обухватати методе дескриптивне и инференцијалне статистике.

Од основних дескриптивних статистичких параметара користиће се стандардне статистичке методе за квалитативну и квантитативну процјену добијених резултата истраживања: апсолутни и релативни бројеви, аритметичка средина, стандардна девијација, опсег вриједности.

За процјену статистички значајних разлика добијених резултата користиће се сљедеће непараметријске методе статистичке анализе: *Spearman*-ова регресија (ранг корелација), *Wilcoxon*-ов тест ранга са знаком, *Fisher*-ов егзактни тест и *Kruskal-Wallis H* тест. Испитивала би се разлика у дужини QTц интервала у зависности од интензитета алкохолизма као и зависност од ординираниог лијека.

Статистички значајне разлике и већа дужина QTц интервала указивале би на већи аритмогени ризик интензитета алкохолизма и већу потенцијалну аритмогеност испитиваног лијека. Добијени резултати приказаће се табеларно и графички, уз попутни текст. Статистичка обрада података биће извршена програмом *Statistical Package for the Social Science (SPSS) version 16.0. [SPSS Inc., Chicago, IL, USA]*. $P < 0.05$ ће се сматрати статистички значајном. Резултати ће бити приказани табеларно и графички, а комплетан рад ће бити обрађен у текст процесору *Microsoft Word Office 2007*.

Одабране статистичке методе за анализу добијених резултата су адекватне.

Научни допринос истраживању

Узимајући у обзир да на нашем подручју нису рађене студије које се баве оваквом врстом истраживања и које користе сличну методологију рада, као и да у укупној свјетској литератури постоји веома мали број студија које се баве проблемом дејства антидепресивних лијекова на QT интервал депресивних пацијената са алкохолном зависношћу, већ су углавном базирана на другу популацију која не обухвата алкохолне зависнике, у пријављеној докторској тези кандидат мр сц. др мед. Сања Вукадиновић би управо и требала дати научни допринос истраживању дејства антидепресивних лијекова на дужину QT интервала депресивних пацијената са алкохолном зависношћу.

Овим истраживањем биле би ријешене бројне дилеме везане за примјену антидепресивних лијекова и њихово дејство на QT интервал, терапеути би, на основу резултата истраживања, добили значајне информације о избору антидепресивног лијека за примјену код депресивних пацијената зависника о алкохолу, потенцијалним нежељеним ефектима истих, а пацијентима би се обезбједила најефикаснија и најбезбједнија примјена. За очекивати је да ће резултати показати статистички значајне разлике и већу дужину QTц интервала што би посљедично указивало на већи аритмогени ризик интензитета алкохолизма и већу потенцијалну аритмогеност испитиваног лијека.

Такође, досадашње студије нису водиле рачуна о *confounding* факторима, нису контролисале концентрације серумских електролита, што умањује добијени резултат тих студија. Имајући у виду да слична истраживања до сада нису спроведена на овим подручјима, а депресија је међу водећим болестима здравства читавог свијета па и код нас, ово истраживање би могло указати на важност разумијевања правилне примјене антидепресивне терапије и превентивног дјеловања на нежељене ефекте исте, као што је дејство на продужетак QT интервала депресивних пацијената са алкохолном зависношћу. Продужетак QT интервала посљедично води у испољавање кардиолошке симптоматологије, а самим тим и до оштећења квалитета живота ових пацијената указујући на важност очувања како тјелесног тако и психичког здравља.

Добијени резултати могу наћи своју примјену и дати значајан допринос, како у унапријеђењу даљњих научних истраживања у областима психијатрије, тако и у унапријеђењу свакодневне клиничке праксе.

На основу детаљне анализе Пријаве докторске дисертације, чланови Комисиј упућују позитивну оцјену Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци, и са задовољством предлажу да се позитивна оцјена прихвати и одобри тема под насловом „ДЕЈСТВО АНТИДЕПРЕСИВНИХ ЛИЈЕКОВА НА ДУЖИНУ QT ИНТЕРВАЛА КОД ДЕПРЕСИВНИХ ПАЦИЈЕНАТА СА АЛКОХОЛНОМ ЗАВИСНОШЋУ“, те покрене даљи поступак израде докторске дисертације мр сц. др мед. Сање Вукадиновић.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

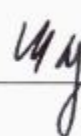
Проф. др Александра Дицков



Проф. др Милан Стојаковић



Проф. Др Марија Бургић -Радмановић



Нови Сад, Бања Лука, март 2013. године