

Универзитет у Крагујевцу
Број: IV-03-599/4
Датум: 09.12.2024.
Крагујевац

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
- Проф. др Владимир Јањић, декан -

КРАГУЈЕВАЦ

Предмет: Обавештење о статусу материјала поводом Извештаја о научној заснованости теме докторске дисертације и испуњености услова кандидаткиње Александре Ражнатовић

ВЕЗА: Ваш број 05-13060 од 03.12.2024. године

Поштовани,

У складу са чланом 19. Пословника о раду Већа Универзитета (број: I-01-975 од 15.10.2024. године – пречишћен текст) обавештавамо Вас да су члан Комисије за претходна питања за медицинске науке, проф. др Дејан Баскић и надлежни проректори, прегледали Извештај о научној заснованости теме докторске дисертације и испуњености услова кандидаткиње **Александре Ражнатовић** и констатовали да исти нема недостатке.

У том смислу, Ваш предлог испуњава услове да се упуту у процедуру прописану актима Вашег факултета и актима Универзитета стављањем на увид јавности на сајт Вашег факултета.

С поштовањем,

**Проректорка за наставу
и студентска питања**

LOZICA
Digitally signed by
LOZICA IVANOVIĆ
Date: 2024.12.09
19:28:16 +01'00'
Проф. др Лозица Ивановић

Проректорка за научноистраживачки рад

Biljana
Digitally signed by Biljana
Petrović
Date: 2024.12.09 11:53:06
+01'00'
Проф. др Биљана Петровић

Univerzitet u
Kragujevcu
200034146
Digitally signed by
Univerzitet u Kragujevcu
200034146
Date: 2024.12.10 09:13:11
+01'00'

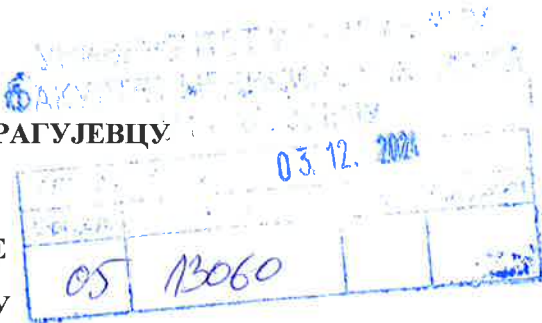
ДОСТАВИТИ:

- декану Факултета;
- архиви.

ОБРАЗАЦ 3

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

**И
ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**



На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 25.6.2024. године (број одлуке: IV-03-468/23) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Утицај карипразина на оштећење когнитивних функција код пацијената са перзистентним негативним симптомима схизофреније”, и испуњености услова кандидата **Александра Ражнатовић**, магистра медицинских наука и предложеног ментора **Владимира Јањића**, редовног професора за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

**О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1.Наслов докторске дисертације:
Утицај карипразина на оштећење когнитивних функција код пацијената са перзистентним негативним симптомима схизофреније
1.2.Научна област докторске дисертације:
Медицина- неуронауке
1.3.Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања
Схизофренија је хроничан ментални поремећај који утиче на емоције, когницију и понашање. Схизофренија је клиничка дијагноза заснована на констелацији позитивних, негативних и/или когнитивних симптома. Позитивни (или психотични) симптоми укључују халуцинације, делузије, поремећаје мишљења, дезорганизован говор и агитацију. Негативни симптоми укључују затупљеност афекта, алогију, анхедонију, асоцијалност и аволицију. Когнитивни симптоми укључују нарушеност извршних функција и радне меморије и потешкоће у

фокусирању/усмеравању пажње. Схизофренија је последица интеракције генетских и срединских фактора, чија се дијагноза најчешће успоставља у касној адолесценцији/раном одраслом добу, након прве психотичне епизоде. Потпуни опоравак је редак, а ток болести је угавном флукутирајућ и карактерише се акутним егзацербацијама (релапсима) између којих се успостављају периоди ремисије током којих преовладавају резидуални негативни и когнитивни симптоми. Последице схизофреније су нарушено психосоцијално функционисање и смањен квалитет живота. Пацијенти са схизофренијом често губе способност рада услед озбиљности симптома, нежељених ефеката терапије и психолошког стреса повезаног са болешћу. Побољшање шанси за запошљавање и стицање образовања, као и оспособљавање пацијента за ступање у емотивне односе и одржавање домаћинства су, поред унапређења здравственог стања, једни од најчешћих терапијских циљева лечења схизофреније. Поред тога, схизофренија је повезана са повећаном смртношћу. Пацијенти са схизофренијом имају два до три пута већу стопу смртности у поређењу са општом популацијом, што одговара скраћењу животног века за 10-25 година. Ризик од самоубиства је висок код пацијената са схизофренијом. Схизофренија у великој мери доприноси глобалном терету болести када су у питању ментални поремећаји и представља 8. најчешћи узрок година живота изгубљених услед инвалидитета - DALYs (disability adjusted life years), код људи старости између 15 и 34 година. Тренутно доступне фармакотерапијске опције су превасходно ефикасне када су у питању позитивни симптоми и превенција релапса, односно терапија одржавања. Од антипсихотика друге генерације очекивана је ефикасност и питању когнитивних и примарно негативних симптома, међутим досадашње искуство указује да је њихов допринос у овом пољу скроман. На основу доступних података намеће се закључак да су негативни симптоми и когнитивни дефицит у схизофренији недовољно адресирани доступним терапијским опцијама и стога остају неиспуњена потреба када се ради о лечењу ове болести. Карипразин је оригинални антипсихотик друге генерације са јединственим рецепторским профилем. Карипразин је развијен на основу хипотезе да једињење које испољава висок афинитет за D3 и D2 receptors рецепторе *in vivo* може имати повољан ефекат на негативне и когнитивне симптоме схизофреније. Током програма клиничког развоја, доказана је ефикасност карипразина у терапији акутне фазе схизофреније и у превенцији релапса, при чему је овај лек показао и повољан безбедносни профил. Ефекат карипразина на перзистентне предоминантне симптоме схизофреније је показан у *head to head* студији са рисперидоном, где је уочено статистички значајно побољшање код пацијената који су примали карипразин у поређењу са пацијентима који су примали рисперидон. Тиме се карипразин издвојио као први антипсихотик који има доказану супериорност у односу на други антипсихотик друге генерације у лечењу негативних симптома схизофреније. Прокогнитивни ефекат је показан *post-hoc* анализама спроведених испитивања, међутим студија специфично дизајнирана да процени утицај карипразина на когнитивну симптоматологију још увек није

спроведена.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Терапија карипразином доводи до побољшања симптома когнитивног оштећења код пацијената са перзистентним негативним симптомима шизофреније.
2. Терапија карипразином доводи до побољшања перзистентних негативних симптома шизофреније.

1.3.3. План рада

Узорак од 30 одраслих пацијената старости 18 до 50 година оба пола са верификованом дијагнозом шизофреније и присутном когнитивном и перзистентном негативном симптоматологијом потврђеном медицинском документацијом, биће праћени пре почетка терапије, а затим након 2, 6, 10 и 14 недеља терапије, помоћу валидираних скала и упитника намењених за употребу у психијатријској пракси. Физикални преглед пацијената и узорковање крви ће се вршити пре почетка терапије, а затим након 2, 6, 10 и 14 недеља терапије, по узору на рутинску клиничку праксу. Примарни исход ће бити средње промене резултата на BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*) и UPSA-B (*University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment - Brief*) скалама од почетка терапије до 14. недеље или до дана престанка примене лека. Секундарни исход ће бити средње промене резултата на PANSS-FSNS (*Positive and Negative Syndrome Scale – Factor Score for Negative Symptoms*) и GAF (*Global Assessment of Functioning*) скалама од почетка терапије до 14. недеље или до дана престанка примене лека.

1.3.4. Методе истраживања

А. Врста студије

Истраживање ће бити дизајнирано као клиничка опсервациона проспективна кохортна студија.

Б. Популација која се истражује

Планирано истраживање би обухватило 30 одраслих пацијената, старости од 18 до 50 година, оба пола. Пацијенти треба да имају дијагнозу шизофреније у складу са ДСМ-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*) током најмање годину дана пре започињања истраживања. Присутно когнитивно оштећење (когнитивна симптоматологија)

и перзистентна негативна симптоматологија треба да буду потврђени на основу медицинске документације пацијента и/или процене лекара. Поред тога, као потврда негативне симптоматологије, приликом тријаже резултат на *PANSS-FSNS скали (Positive and Negative Syndrome Scale factor score for negative symptoms)* треба да буде ≥ 24 , док резултат за најмање два од три главна негативна симптома на *PANSS* скали (затупљеност афекта, пасивно/апатично социјално повлачење, губитак спонтаности и тока разговора) треба да буде ≥ 4 . С обзиром да је истраживање планирано на популацији пацијената са негативним симптомима, један од критеријума је и резултат за најмање два од четири позитивна симптома на *PANSS* скали ≤ 4 (делузије, халуцинаторно понашање, концептуална дезорганизација, сумњичавост/прогоњење). Додатни улазни критеријуми су резултат на *CGI-S* скали ≤ 4 и вредност *BMI* ≤ 35 . Услови за укључивање карипразина у терапију су да пацијенти нису претходно примали овај лек, као и да су на терапији претходним атипичним антипсихотиком (рисперидон, оланзапин) најмање 2 месеца, при чему је потребно да је доза претходног оралног антипсихотика коју примају стабилна током најмање месец дана.

Искључујући критеријуми за учествовање у студији ће бити трудноћа и дојење; истовремена примена *CYP3A4* инхибитора/индуктора; злоупотреба и/или зависност од алкохола; истовремено активно медицинско стање; било које истовремено медицинско стање које на основу процене истраживача може да интерферира са спровођењем студије и интерпретацијом резултата студије или може да угрози благостање пацијента; истовремени активан психијатријски поремећај; истовремени активан поремећај који је већ изазива или има потенцијал да изазове когнитивно оштећење, озбиљно, нестабилно соматско обољење и примена конкомитантних централно делујућих лекова (антидепресиви, стабилизатори расположења итд.) изузев следећих *rescue* лекова: 10mg диазепама или еквивалент, максимално 2mg биперидена дневно и лекови за несаницу (пре спавања, са размаком од 8 сати од психијатријске или неуролошке процене) – золпидем (продужено ослобађање) максимално 12,5mg дневно, золпидем максимално 10mg дневно, залеплон максимално 20mg дневно, хлорал хидрат максимално 2000mg дневно (акутна примена), есзопиклон максимално 3mg дневно и зопиклон максимално 7,5mg дневно.

В. Узорковање

Процена стања пацијената ће се вршити пре почетка терапије, а затим након 2, 6, 10 и 14 недеља терапије, помоћу валидираних скала и упитника намењених за употребу у психијатријској пракси.

Физикални преглед пацијената и узорковање крви ће се вршити пре почетка терапије, а затим након 2, 6, 10 и 14 недеља терапије, по узору на рутинску клиничку праксу.

Анализа урина на присуство психоактивних супстанци код свих пацијената и тест за трудноћу код пацијанта женског пола ће бити урађени пре започињања терапије, како би се искључила потенцијална злоупотреба супстанци или трудноћа.

Г. Варијабле које се мере у студији

Примарни исход ће бити средње промене резултата на BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*) и UPSA-B (*University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment - Brief*) скалама од почетка терапије до 14. недеље или до дана престанка примене лека.

Секундарни исход ће бити средње промене резултата на PANSS-FSNS (*Positive and Negative Syndrome Scale – Factor Score for Negative Symptoms*) и GAF (*Global Assessment of Functioning*) скалама од почетка терапије до 14. недеље или до дана престанка примене лека.

Додатни исходи ће бити средње промене резултата на CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*) и CGI-I (*Clinical Global Impression-Improvement*) скалама од почетка терапије до 14. недеље или до дана престанка примене лека, као и средње промене резултата TOOL (*Tolerability and Quality of Life*) and the DAI-10 (*Drug Attitude Inventory-10*) упитника.

Поред тога, приликом примене лека биће мерени и следећи параметри: виталне функције (крвни притисак, срчана и респираторна фреквенција, телесна температура), анализе крви (комплетна крвна слика и метаболички параметри – ниво глукозе, липида и пролактина) и телесна тежина. Сви наведени параметри биће мерени пре почетка терапије, а затим након 2, 6, 10 и 14 недеља терапије, када ће бити вршено и узорковање крви.

Безбедност и толерабилност лека ће бити проспективно праћене, по узору на рутинску клиничку праксу.

Пре започињања истраживања биће прибављене дозволе Етичких комитета свих релевантних установа. Пацијенти ће потписати информисане пристанке, који ће им претходно бити у цјелости представљени и биће им одговорено на сва постављена питања.

Д. Снага студије и величина узорка

Потребна укупна величина узорка за детекцију величине ефекта од 0,33 у анализи варијансе поновљених мерења за варијабле: BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*), UPSA-B (*University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment - Brief*), PANSS-FSNS (*Positive and Negative Syndrome Scale – Factor Score for Negative Symptoms*) и GAF (*Global Assessment of Functioning*) скалама за ниво статистичке значајности од 0,05 и

статистичку снагу од 0,9 износи 27 пацијента. Величина ефекта добијена је на основу претпостављених односа вредности објашњене и резидуалне варијансе од 0,1 према 0,9.

Израчунавање величине узорке урађено је помоћу програма G-power 3.1.6. (http://www.psych.uni-duesseldorf.de/abteilungen/aap/gpower3/download-and-register/Dokumente/GPower_3.1.6.zip).

Б. Статистичка обрада података

Статистичка обрада добијених података ће се обављати на следећи начин:

1. Зависно од типа варијабли и нормалности расподеле, опис података ће бити приказан као: n (%), $as \pm sd$ или медијана (min-max).
2. Од метода за тестирање статистичких хипотеза користиће се: т-тест за два зависна узорка, *Wilcoxonov* тест и Анализа варијансе поновљених мерења.
3. Од метода за анализу зависности употребљаваће се *Pearsonov* коефицијент линеарне корелације и *Spearmanov* коефицијент корелације рангова.
4. Од метода за анализу односа исхода и потенцијалних предиктора користиће се регресиони модели.
5. Статистичке хипотезе ће бити тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05.

1.3.5. Циљ истраживања

1. Испитивање ефеката примене карипразина на когнитивно оштећење код пацијената са негативним симптомима шизофреније.
2. Испитивање ефеката примене карипразина на перзистентне негативне симптоме шизофреније.
3. Испитивање безбедносног аспекта примене карипразина у терапији пацијената са перзистентним негативним симптомима шизофреније.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекујемо да резултати овог истраживања потврде директан утицај карипразина на побољшање когнитивних дефицита код пацијената са шизофренијом, као и да потврде досадашња сазнања о његовом ефекту на негативне симптоме ове болести.

Успешно спровођење ове студије би пружило доказе о прокогнитивном ефекту карипразина и последичном утицају на свакодневну функционалност пацијената, пружајући на тај начин терапијску опцију способну да измени онеспособљавајући ток шизофреније. Потврда прокогнитивних својстава једног антипсихотичког агенса би представљала отварање новог, дуго

ишчекиваног поглавља у фармакотерапији когнитивних симптома шизофреније.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

У уводу докторске дисертације планирано је дефинисање шизофреније и последице шизофреније које се испољавају као нарушено психосоцијално функционисање и смањен квалитет живота. (1-3). У уводу ће бити риказан проблем испољања негативних симптоми и когнитивних дефицита у шизофренији који су често недовољно адресирани доступним терапијским опцијама и стога остају неиспуњена потреба када се ради о лечењу ове болести. Такође ће бити објашњена улога карипразина и његов повољан ефекат на негативне и когнитивне симптоме шизофреније (4-7). Током програма клиничког развоја, доказана је ефикасност карипразина у терапији акутне фазе шизофреније и у превенцији релапса, при чему је овај лек показао и повољан безбедносни профил. Ефекат карипразина на перзистентне преобладајуће симптоме шизофреније је показан у head to head студији са рисперидоном, где је уочено статистички значајно побољшање код пацијената који су примали карипразин у поређењу са пацијентима који су примали рисперидон. Тиме се карипразин издвојио као први антипсихотик који има доказану супериорност у односу на други антипсихотик друге генерације у лечењу негативних симптома шизофреније. (8-10). Након описа хипотезе и циљева истраживања, биће детаљно представљен дизајн истраживања и методолошке технике које су коришћене. Резултати ће бити приказани текстуално и графички. Након представљања резултата у дискусију ће бити укључени сви радови који су претходно спроведени у одговарајућим истраживањима који су релевантни за објашњење добијених резултата.

1. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, Tuominen L, Dargél A, Carvalho AF, Fornaro M, Maes M, Monaco F, Song M, Il Shin J, Cortese S. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry*. 2023;28(12):5319-5327.

2. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-150.

3. Werner FM, Coveñas R. The Novel Antipsychotic Drug Cariprazine and Cognition Enhancing Drugs: Indications for their Use as the Add-on Therapy in Schizophrenia. *Curr Pharm Des*. 2021;27(39):4033-4038.

4. Mucci F, Della Vecchia A, Baroni S, Marazziti D. Cariprazine as a therapeutic option for schizophrenia: a drug evaluation. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(4):415-426.

5. Marazziti D, Mucci F, Parra E, Palermo S, Della Vecchia A. Cariprazina: dalle affinità recettoriali agli effetti terapeutici. Rassegna nei disturbi dello spettro schizofrenico ed expert opinion Cariprazine: from receptor affinities to therapeutic effects. Review in schizophrenic spectrum disorders and expert

opinion. Riv Psichiatr. 2021;56(2):10-17.

6. Laszlovszky I, Barabácssy Á, Németh G. Cariprazine, A Broad-Spectrum Antipsychotic for the Treatment of Schizophrenia: Pharmacology, Efficacy, and Safety. Adv Ther. 2021;38(7):3652-3673.

7. Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, Cella M, Alem A. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2022;272(7):1139-1155.

8. Szmármári B, Barabácssy Á, Laszlovszky I, et al. Safety profile of cariprazine: post hoc analysis of safety parameters of pooled cariprazine schizophrenia studies. Eur Neuropsychopharmacol. 2018;29(Suppl 1):S419.

9. Szmármári B, Barabácssy Á, Laszlovszky I, et al. Safety profile of cariprazine: post hoc analysis of safety parameters of pooled cariprazine schizophrenia studies. Eur Neuropsychopharmacol. 2018;29(Suppl 1):S419.

10. Fagiolini A, Alcalá J, Aubel T, et al. Treating schizophrenia with cariprazine: from clinical research to clinical practice. Real world experiences and recommendations from an international panel. Ann Gen Psychiatry. 2020;19:55.

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Фармакотерапија схизофреније је са годинама значајно еволуирала у циљу побољшања безбедности примене антипсихотика и проширења спектра њихове ефикасности на све симптоматолошке домене ове болести. Когнитивни симптоми схизофреније, у које се убрајају и поремећај пажње, радне меморије, вербалног памћења, течности говора и извршних функција, се јављају на самом почетку болести и могу дуго остати препознати, нарочито услед прекривености са далеко уочљивијом позитивном симптоматологијом. Ипак, когнитивна симптоматологија представља веома значајан домен схизофреније, будући да њено присуство и прогресија умногоне утичу на функционалност пацијената и коначне исходе болести (1,2). Атипични антипсихотици су показали потенцијал за побољшање когнитивних функција, међутим, упркос показаној супериорности у односу на типичне антипсихотике у погледу овог домена, њихов ефекат купирања когнитивне симптоматологије остаје скроман. У основи когнитивне симптоматологије лежи, као и у основи преосталих синдрома који се јављају у схизофренији, дисрегулација допаминергичке неуротрансмисије (3,4). Током протекле деценије, импликација допаминских D3 рецептора у механизму ове дисрегулације је опсежно дискутована у литератури. На примеру новог атипичног антипсихотика, карипразина, потврђен је прокогнитивни ефекат посредован овим рецептором. Карипразин је антипсихотик треће генерације који показује већи афинитет ка D3 у односу на D2 рецептор и своје ефекте остварује посредством парцијалног агонизма. Карипразин је показао ефикасност у лечењу свих симптоматолошких домена схизофреније, при чему је у терапији негативних симптома показао супериорност у односу на други атипични антипсихотик, на тај начин успешно адресирајући

једну од незадовољених потреба када је у питању лечење схизофреније (5-7). Побољшање когнитивних симптома је показано *post-hoc* анализама резултата из клиничког програма развоја карипразина (8-10). Имајући на уму наведено, циљ овог истраживања је да специфично процени утицај карипразина на оштећење когнитивних функција у популацији пацијената са израженим негативним симптомима. коришћењем специфично дизајнираних скала за процену когнитивних дефицита.

1. Laszlovszky I, Barabásky Á, Németh G. Cariprazine, A Broad-Spectrum Antipsychotic for the Treatment of Schizophrenia: Pharmacology, Efficacy, and Safety. *Adv Ther.* 2021;38(7):3652-3673.
2. Santi I, Lloyd AJ, Hastedt CE, Versteegh MM. Societal Utilities for Cognitive Impairment in Schizophrenia: Developing a Preference-Based Scoring Algorithm Based on the Schizophrenia Cognition Rating Scale. *Adv Ther.* 2023;40(9):4060-4073.
3. Plichta P, Tyburski E, Bielecki M, Mak M, Kucharska-Mazur J, Podwalski P, Rek-Owodziń K, Waszczuk K, Sagan L, Michalczyk A, Misiak B, Samochowiec J. Cognitive Dysfunctions Measured with the MCCB in Deficit and Non-Deficit Schizophrenia. *J Clin Med.* 2023;12(6):2257.
4. Zhao MJ, Qin B, Wang JB, Zhang YP, Zhao JT, Mao YG, Zhang XY, Zhang RL. Efficacy and Acceptability of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(1):55-59.
5. Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A, Biała G. New Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Depression. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10624.
6. Earley W, Guo H, Daniel D, Nasrallah H, Durgam S, Zhong Y, Patel M, Barabásky Á, Szatmári B, Németh G. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res.* 2019;204:282-288.
7. Edinoff A, Ruoff MT, Ghaffar YT, Rezayev A, Jani D, Kaye AM, Cornett EM, Kaye AD, Viswanath O, Urits I. Cariprazine to Treat Schizophrenia and Bipolar Disorder in Adults. *Psychopharmacol Bull.* 2020;50(4):83-117.
8. Misiak B, Bieńkowski P, Samochowiec J. Cariprazine - a novel antipsychotic drug and its place in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2018;52(6):971-981.
9. Marder S, Fleischhacker WW, Earley W, Lu K, Zhong Y, Németh G, Laszlovszky I, Szalai E, Durgam S. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29(1):127-136.
10. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, Szatmári B, Barabásky Á, Acsai K, Szalai E, Harsányi J, Earley W, Patel M, Németh G. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur*

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података `Medline` и `KOBSON`, уз коришћење одговарајућих кључних речи: `схизофренија`, `когниција`, `негативни симптоми` и `карипразин`, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да предлог докторске дисертације кандидата Александре Ражнатовић под називом `Утицај карипразина на оштећење когнитивних функција код пацијената са перзистентним негативним симптомима схизофреније` поседује респектабилан научни и публикабилни потенцијал и представља оригинално научно истраживање.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Александра Ражнатовић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије Факултета медицинских наука, изборно подручје: Неуронауке- година уписа 2016/2017 год

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Др Александра Ражнатовић, мр сци рођена 06.08.1975 год. у Цетињу, гдје је завршила основну школу и Гимназију. Добитник је дипломе " Луча". Медицински факултет завршила у Београду 29.06.2001 године. Након приправничког стажа и положеног стручног испита радила као лекар опште праксе у диспанзеру за одрасле и дјецу а потом као клинички лекар на одјељењу Нефрологије КССГ. Специјализацију из психијатрије уписала школске 2004/05 године а специјалистички испит положила 29.01.2009 на Медицинском факултету у Београду. Магистарски рад под насловом "Утицај тренинга и спортског такмичења дефинисаног спортског профила на различите хронопсихофизиолошке типове личности спортиста" је одбранила 25.11.2009 године на Медицинском факултету у Београду Стручни је сарадник на предмету психијатрија Медицинског факултета Универзитета Црне Горе од 2011 године. 2018 године је постављена за директорку Клинике за психијатрију КССГ. Ментор је за област психијатрије а стални судски вјештак од 2015 године. Била је Национални координатор за Ментално здравље Црне Горе од 2016 године у трајању два мандата и члан комисије за израду Акционог плана за унапријеђење менталног здравља Црној Гори као и члан радне групе за израду стратегије за Ментално здравље Црне Горе од 2019 до 2023. Била је члан Националне комисије за развој трансплантацијског програма и унапријеђење донорства органа у Црној Гори, као и члан Националне комисије за ментално здравље. Делегат Љекарске коморе Црне Горе у трајању од четири године. Учесник је пројекта ИМПУЛСЕ-Хоризонт 2020 одобреног од европске комисије. Добитник је годишње награде за постигнуте резултате у раду у категорији специјализаната КССГ 2006 године. Служи се италијанским (средњи степен) и енглеским језиком (шести степен- Институт за стране језике Црне Горе). Адреса становања ул. Марка Радовића 47, стан 79, 81000 Подорица, Црна Гора, бр тел.0038269470280, [е маил адреса saral@t-](mailto:saral@t-)

com.me
2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):
<p>Кандидаткиња Александра Ражнатовић је магистрирала на Медицинском факултету у Београду 2009. године на тему " Утицај тренинга и спортског такмичења дефинисаног спортског профила на различите хронопсихофизиолошке типове личности спортиста" након чега је објавила и рад из поменуте области у часопису "Енграми." Била је и учесник пројекта ИМПУЛСЕ- Хоризонт - 2020 одобреног од стране Европске комисије који се спроводио и у Црној Гори. Стручни је сарадник на предмету Психијатрија од 2011. године на Медицинском факултету у Подгорици. У више наврата је била предавач на конгресима и семинарима.</p> <p>Објавила је 1 рад у целости у часопису категорије М51, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.</p>
2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број ¹ , категорија):
<p>А. Ражнатовић, Б. Радмановић, Б. Ђорђевић, С. Јовановић, Депресија и когнитивни дефицит код пацијената са болешћу бубрега, Serbian Journal of Experimental and Clinical Research, DOI: 10.2478/sjecr-2022-0022</p>
2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
<p>Кандидаткиња, Александра Ражнатовић, објавила је 1 рад у целости у часопису категорије М51, у коме је први аутор, чиме су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом , општим актом Факултета и општим актом Универзитета.</p> <p>А. Ражнатовић, Б. Радмановић, Б. Ђорђевић, С. Јовановић, Депресија и когнитивни дефицит код пацијената са болешћу бубрега, Serbian Journal of Experimental and Clinical Research, DOI: 10.2478/sjecr-2022-0022</p>
3. Подаци о предложеном ментору
3.1. Име и презиме предложеног ментора:
Проф.др Владимир Јањић
3.2. Звање и датум избора:
27.01.2022
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Редовни професор, 2022.
3.4. НИО у којој је запослен:
Факултет медицинских наука Крагујевац, Универзитетски илинички центар Крагујевац
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pejcic AV, Jankovic SM, Janjic V, Djordjic M, Milosavljevic JZ, Milosavljevic MN. Meta-analysis of peripheral insulin-like growth factor 1 levels in schizophrenia. Brain Behav. 2023 Jan;13(1):e2819. doi: 10.1002/brb3.2819 M22 2. Radovanovic J, Selakovic V, Mihaljevic O, Djordjevic J, Čolović S, Djordjevic JR, Janjic V, Jovicic M, Veselinovic S, Vukomanovic IS, Janicijevic K, Slovic Z, Radovanovic S, Djordjevic

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

- O, Djordjic M. Mental health status and coping strategies during COVID-19 pandemic among university students in Central Serbia. *Front Psychiatry*. 2023 Oct 25;14:1226836. doi: 10.3389/fpsy.2023.1226836 M21
3. Stojkovic M, Radmanovic B, Jovanovic M, Janjic V, Muric N, Ristic DI. Risperidone Induced Hyperprolactinemia: From Basic to Clinical Studies. *Front Psychiatry*. 2022 May 6;13:874705. doi: 10.3389/fpsy.2022.874705 M21
 4. Bogavac I, Jeličić L, Nenadović V, Subotić M, Janjić V. The speech and language profile of a child with Turner Syndrome- a case study. *Clin Linguist Phon*. 2022 Jun 3;36(6):565-578. DOI: 10.1080/02699206.2021.1953610 M23
 5. Stašević Karličić I, Đorđević V, Stašević M, Subotić T, Filipović Z, Ignjatović Ristić D, Janjić V. Perspectives on mental health services during the COVID-19 epidemic in Serbia. *Srp Arh Celok Lek*. 2020 May-Jun;148(5-6):379-382. doi.org/10.2298/SARH200504028S M23
 6. Ilic M, Mitrovic S, Vuletic M, Radivojcevic U, Janjic V, Stankovic V, Vojinovic R, Stojadinovic D, Radmanovic B, Jovanovic D. Correlation of Clinicopathological Characteristics of Breast Carcinoma and Depression. *Healthcare*. 2019, 7, 107. doi.org/10.3390/healthcare7030107 M22
 7. Ristic S, Milovanovic D, Janjic V, Stanojevic Pirkovic M, Simic Vukomanovic I, Curcic S, Kocic S. Antipsychotics and low Vitamin D - Additional data calling for drug causality assessment. *Acta Pol Pharm*. 2019; 76(3):605-609. DOI: 10.32383/appdr/100662 M23
 8. Milovanovic DR, Stanojevic Pirkovic M, Zivancevic Simonovic S, Matovic M, Djukic Dejanovic S, Jankovic SM, Ravanic D, Petronijevic M, Ignjatovic Ristic D, Mladenovic V, Jovanovic M, Nikolic Labovic S, Pajovic M, Djokovic D, Petrovic D, Janjic V. Parameters of Calcium Metabolism Fluctuated during Initiation or Changing of Antipsychotic Drugs. *Psychiatry Investig*. 2016; 13 (1): 89-101. doi : <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.89> M22

3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predloženom temom doktorske disertacije (autori, naslov rada, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

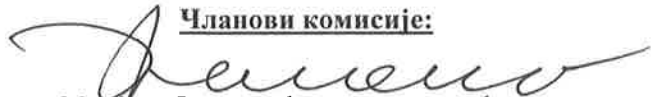
1. Pejčić AV, Janković SM, Janjić V, Djordjic M, Milosavljevic JZ, Milosavljevic MN. Meta-analysis of peripheral insulin-like growth factor 1 levels in schizophrenia. *Brain Behav*. 2023 Jan;13(1):e2819. doi: 10.1002/brb3.2819 M22
2. Radovanovic J, Selakovic V, Mihaljevic O, Djordjevic J, Čolović S, Djordjevic JR, Janjic V, Jovicic M, Veselinovic S, Vukomanovic IS, Janicijevic K, Slovic Z, Radovanovic S, Djordjevic O, Djordjic M. Mental health status and coping strategies during COVID-19 pandemic among university students in Central Serbia. *Front Psychiatry*. 2023 Oct 25;14:1226836. doi: 10.3389/fpsy.2023.1226836 M21
3. Stojkovic M, Radmanovic B, Jovanovic M, Janjic V, Muric N, Ristic DI. Risperidone Induced Hyperprolactinemia: From Basic to Clinical Studies. *Front Psychiatry*. 2022 May 6;13:874705. doi: 10.3389/fpsy.2022.874705 M21
4. Bogavac I, Jeličić L, Nenadović V, Subotić M, Janjić V. The speech and language profile of a child with Turner Syndrome- a case study. *Clin Linguist Phon*. 2022 Jun 3;36(6):565-578. DOI: 10.1080/02699206.2021.1953610 M23
5. Stašević Karličić I, Đorđević V, Stašević M, Subotić T, Filipović Z, Ignjatović Ristić D, Janjić V. Perspectives on mental health services during the COVID-19 epidemic in Serbia. *Srp Arh Celok Lek*. 2020 May-Jun;148(5-6):379-382. doi.org/10.2298/SARH200504028S M23
6. Ilic M, Mitrovic S, Vuletic M, Radivojcevic U, Janjic V, Stankovic V, Vojinovic R, Stojadinovic D, Radmanovic B, Jovanovic D. Correlation of Clinicopathological Characteristics of Breast Carcinoma and Depression. *Healthcare*. 2019, 7, 107. doi.org/10.3390/healthcare7030107 M22
7. Ristic S, Milovanovic D, Janjic V, Stanojevic Pirkovic M, Simic Vukomanovic I, Curcic S, Kocic S. Antipsychotics and low Vitamin D - Additional data calling for drug causality assessment. *Acta Pol Pharm*. 2019; 76(3):605-609. DOI: 10.32383/appdr/100662 M23

8. Milovanovic DR, Stanojevic Pirkovic M, Zivancevic Simonovic S, Matovic M, Djukic Dejanovic S, Jankovic SM, Ravanic D, Petronijevic M, Ignjatovic Ristic D, Mladenovic V, Jovanovic M, Nikolic Labovic S, Pajovic M, Djokovic D, Petrovic D, Janjic V. Parameters of Calcium Metabolism Fluctuated during Initiation or Changing of Antipsychotic Drugs. Psychiatry Investig. 2016; 13 (1): 89-101. doi : https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.89 M22
3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
ДА
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
Предложени ментор поседује довољан број научних публикација и значајно претходно клиничко и истраживачко искуство из поменуте тематике истраживања.
4. Подаци о предложеном коментору
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
[унос]
4.2. Звање и датум избора:
[унос]
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
[унос]
4.4. НИО у којој је запослен:
[унос]
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):
[унос]
4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
[унос]
4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
[изаберите]
4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
[унос]
5. ЗАКЉУЧАК
На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Александри Ражнатовић одобри израда докторске дисертације под насловом „Утицај карипразина на оштећење когнитивних функција код пацијената са перзистентним негативним

симптомима шизофреније” и да се за ментора/коментора именује Владимир Јањић, редовни професор / [име и презиме коментора], [звање].

*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Чланови комисије:


Мирјана Јовановић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Неуропсихијатар

Председник комисије


Владимир Борђевић, ванредни професор

Медицински факултет у Нишу

Психијатар

Члан комисије


Бранимир Радмановић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Психијатар

Члан комисије