

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

1. Одлука Наставно научног већа

Одлуком Наставно научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-543/3-3 од 27.01.2016. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Бранимира Радмановића, под називом:

„ УТИЦАЈ ПОЛИМОРФИЗМА И ИНДУКЦИЈЕ ГЕНА ЗА МЕТАБОЛИШУЋЕ ЕНЗИМЕ НА КЛИНИЧКИ ОДГОВОР ПАЦИЈЕНАТА ЛЕЧЕНИХ ОЛАНЗАПИНОМ “.

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
- 2. проф. др Горан Михајловић**, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, члан;
- 3. проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
- 4. доц. др Срђан Миловановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Психијатрија, члан;
- 5. доц. др Владимир Јањић**, доцент Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, члан.

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др **Бранимир Радмановић**, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Бранимир Радмановић, рођен 21.01.1979. године у Крагујевцу, завршио је основну школу Мирко Јовановић у Крагујевцу, као ђак генерације, средњу Медицинску школу, као ђак генерације и Медицински факултет, Универзитета у Крагујевцу, са просечном оценом 8,14. Положио је стручни испит 23. 04. 2007. године.

У периоду од 2005. до 2008. године је био запослен као стручни сарадник у Pharmaceutical Company- Alkaloid DOO, Београд. Од 2008. године запослен је на Клиници за психијатрију, Клиничког центра Крагујевац. 21. 09. 2009. године одобрена му је специјализација из Психијатрије, те специјалистичке студије уписује на Медицинском факултету у Крагујевцу октобра 2009. године. 15. 11. 2013. године положио специјалистички испит и стекао звање специјалисте психијатрије.

Школске 2005/2006. године уписује докторске академске студије, смер Неуронауке. Усмени докторантски испит из области Неуронаука положио је марта 2012. године, са оценом 10.

Одлуком Декана 16. 02. 2010. године одобрен му је волонтерски рад у практичном делу наставе на предметима у оквиру Катедре за психијатрију. Марта 2011. године биран је у истраживачко звање истраживач сарадник. Марта 2014. године реизабран је у звање истраживач сарадник. Августа 2014. биран је у звање асистента за ужу научну област Психијатрија. Од фебруара 2010. године је активно учествовао у извођењу практичне наставе на предметима Катедре за психијатрију, студијских програма Интегрисаних академских студија фармације, Основних струковних студија и Интегрисаних академских студија медицине.

2011. године је проглашен за најбољег сарадника смера Основних струковних студија.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Утицај полиморфизма и индукције гена за метаболишуће ензиме на клинички одговор пацијената лечених оланзапином“.

Предмет: Студија ће се бавити испитивањем како варијације гена у присуству индуктора могу довести до смањења концентрације оланзапина и да ли до последично лошијег клиничког одговора, односно испољавања нежељених дејстава. Клинички одговор биће евалуиран процентом промене PANSS скорa у односу на почетну вредност, а биће процењивана и нежељена дејства. Циљ је утврђивање утицаја полиморфизма гена: UGT1A4, CYP1A2, FMO3, CYP2D6, као и утицаја њихових идуктора: пола, конзумирања цигарета (пушачи, непушачи), конзумирања кафе (интензивни и неинтензивни конзументи), како би се предложио алгоритам подесне почетне дозе оланзапина.

Хипотезе:

Хипотеза 1: Варијације гена у присуству идуктора, пушења цигарета, смањују концентрацију оланзапина и последично имају лошији клинички одговор.

Хипотеза 2: Варијације гена у присуству идуктора, интензивног конзумирања кафе, смањују концентрацију оланзапина и последично имају лошији клинички одговор.

Хипотеза 3: Варијације гена у присуству више идуктора, пушења цигарета и интензивног конзумирања кафе, значајно смањују концентрацију оланзапина и последично имају лошији клинички одговор.

Хипотеза 4: Варијације гена без присуству идуктора, пушења цигарета и интензивног конзумирања кафе, не утичу на концентрацију оланзапина нити на клинички одговор.

Хипотеза 5: Варијације гена у присуству индуктора, пушења цигарета, смањују концентрацију оланзапина и последично доводе до слабијег испољавања нежељених догађаја.

Хипотеза 6: Варијације гена у присуству идуктора, интензивног конзумирања кафе, смањују концентрацију оланзапина и последично доводе до слабијег испољавања нежељених догађаја.

Хипотеза 7: Варијације гена у присуству више идуктора, пушења цигарета и интензивног конзумирања кафе, значајно смањују концентрацију оланзапина и последично доводе до слабијег испољавања нежељених догађаја.

Хипотеза 8: Варијације гена без присуству идуктора, пушења цигарета и интензивног конзумирања кафе, не утичу на концентрацију оланзапина нити на појаву нежељених догађаја.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

2.3.1. Кандидат је као први аутор објавио рад у целини у часопису који излази на једном од светских језика (енглески језик).

Radmanović B, Đukić Dejanović S, Janjić V, Borovčanin M, Milovanović D, Đorđević N. Genetic polymorphism of metabolizing enzymes in clinical response to olanzapine treatment. *Engrami- časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline* 2013; 35 (3-4): 53-61. (M52-1,5 бод)

2.3.3. Кандидат је учествовао на више међународних и домаћих научних конференција.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Третман схизофрених пацијента, као и пацијената са дијагнозом менталног поремећаја из психотичног спектра измењен је последњих деценија, углавном захваљујући појави нове групе лекова названих атипични, новији или антипсихотици друге генерације, где се сврстава и оланзапин. Значајан део болесника, који се лече овим психофармацима, ипак нема очекивани, задовољавајући терапијски одговор. Ментални поремећаји који су резистентни на примењену медикаментозну терапију чине посебан медицински проблем јер захтевају комплексан мултидисциплинарни приступ и увођење све агресивнијих терапијских третмана, најчешће полифармакотерапију, ради аугментације ефеката. Терапијски исход у таквим случајевима није увек изванредан и скопчан са могућим значајним ризицима појаве нежељених дејстава.

Разлози изостанка терапијског одговора код примене психофармака су бројни, а један од њих може да буде и разлика у брзини метаболизма, због генетичких варијација ензима биотрансформације лека. Оланзапин подлеже екстензивној биотрансформацији у процесима I и II фазе. Главни ензими укључени у метаболизам оланзапина су: UDP-глукуронозилтрансфераза 1A4 (UGT1A4), цитохром P450 1A2 (CYP1A2), тип 3 монооксигеназног ензима који садржи флавин (FMO3) и цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Метаболизам оланзапина, ензимски системи и њихови индуктори остварују директан утицај на клиничке ефекте терапије оланзапином. Познавање тачног генотипа код датог пацијента би могло да омогући индивидуализацију дозног протокола у циљу остваривања оптималних, терапијских концентрација у крви и последично у циљном ткиву.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Резултати студије ће установити утицај појединих генотипова цитохрома P450 (CYP) на варијације клиничког одговора болесника са менталним поремећајима који примају овај лек. Симултана анализа више варијабли од интереса као што су пол, пушење

дувана, конзумирање кафе, ће омогућити градацију испитиваних варијабли према магнитуди и значајности утицаја на праћене лабораторијске и клиничке исходе.

Сазнања добијена током ове студије би такође могла да имају и ширу примену у смислу оптимизовања хигијенско-дијететског режима као и осмишљавање комплекснијих стратегија у индивидуализацији одн. оптимизацији терапије, као што су клинички алгоритми подржани одговарајућим информатичким технологијама.

С обзиром на релативно мали број студија у овој области, одн. одсуство таквих резултата у нашој популацији, спровођење ове студије је тим оправданије не само са научног већ и са практичног аспекта.

Циљеви:

1. Утврдити разлику у ефикасности фармакотерапијског третмана (клиничког одговора) код пацијената са различитим генотиповима, цитохрома Р450, између пацијената који конзумирају кафу и пуше цигарете (индуктори метаболизма) и оних пацијената који не користе ни један од индуктора метаболизма.
2. Утврдити разлику у ефикасности фармакотерапијског третмана (клиничког одговора) код пацијената са различитим генотиповима, цитохрома Р450, између пацијената који су конзументи само једног од индуктора метаболизма (конзумирање кафе или пушење цигарета) и оних пацијената који не користе ни један од индуктора метаболизма.
3. Утврдити да ли постоји разлика у клиничком одговору код пацијената са истим генотипом цитохрома Р450, а који су конзументи различитих индуктора метаболизма (или су пушачи или конзумирају цигарете).
4. Утврдити разлику у појави нежељених ефеката оланзапина код пацијената са различитим генотиповима, цитохрома Р450, између пацијената који конзумирају кафу и пуше цигарете (индуктори метаболизма) и оних пацијената који не користе ни један од индуктора метаболизма.
5. Утврдити разлику у појави нежељених ефеката оланзапина код пацијената са различитим генотиповима, цитохрома Р450, између пацијената који су конзументи само једног од индуктора метаболизма (конзумирање кафе или пушење цигарета) и оних пацијената који не користе ни један од индуктора метаболизма.
6. Утврдити да ли постоји разлика у појави нежељених ефеката оланзапина код пацијената са истим генотипом цитохрома Р450, а који су конзументи различитих индуктора метаболизма (или су пушачи или конзумирају цигарете).
7. Направити предлог алгоритма подесне почетне дозе оланзапина, а који се базира на генетском полиморфизму, полу, конзумирању кафе и пушењу цигарета.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Лечење пацијената са дијагнозом менталног поремећаја из психотичног спектра је један од највећих али и најчешћих изазова у клиничком психијатријском раду. Посебну ноту овом приступу даје употреба антипсихотика друге генерације. До сада је потврђено да ови лекови имају мање нежељених ефеката него класични антипсихотици.

У ову групу се сврстава и оланзапин, антипсихотик тиенобензодиазепинске структуре, који има специфична фармаколошка својства, нежељене ефекте, дозирање и интеракције са другим лековима. Биохемијске студије су показале да има широк фармаколошки профил, да делује на допаминске (D1/D2/D3/D4), серотонинске (5-HT_{2A/2C}), мускаринске (посебно M₁), хистаминске (H₁) и адренергичке (α ₁) рецепторе. У клиничким студијама на пацијентима који пате од схизофреније или

схизофрениформног поремећаја, оланзапин се показао ефикасним у третману и позитивних и негативних симптома, уз малу инциденцу екстрапирамидалних симптома. Антипсихотични ефекат оланзапина показан је у дозама од 5- 20мг/дан. Око 87% дозе је излучено у урину и фецесу, у оквиру 7 дана од дозирања, уз реналну екскрецију. Фармакокинетика оланзапина карактерише релативно дуг полу- живот (27h, према неким студијама до 31h) и велики волумен дистрибуције (22l/kg).

Он подлеже екстензивној биотрансформацији у процесима I и II фазе, при чему су примарни метаболички путеви директна глукуронидација и оксидација посредована P450 цитохромом. Главни ензими укључени у метаболизам оланзапина су: UDP-глукуронозилтрансфераза 1A4 (UGT1A4), цитохром P450 1A2 (CYP1A2), тип 3 монооксигеназног ензима који садржи флавин (FMO3) и цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Одређени медикаменти, као и поједини састојци који се налазе у храни и пићу, могу убрзати односно успорити метаболизам оланзапина. Реакција лек-лек или генетска варијабилност могу захтевати примену доза лека које се разликују од оних препоручених за атипичне антипсихотике. Поред жељених дејстава и нежељена дејства су, како прелиминарни докази указују (мада је ово показано на лимитираном броју пацијената), директно дозно зависни. Ипак само мали број студија је испитивао повезаност плазма концентрације оланзапина и појаве метаболичког синдрома као најчешћег и једног од најозбиљнијих нежељених дејстава.

Ако све, горе наведено, узмемо у обзир долазимо до закључка да су истраживања у овој посебно осетљивој популацији неопходна.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Студија ће бити спроведена као проспективна, интервентна, клиничка студија IV фазе по типу серије случајева при чему ће се стратификација испитаника вршити према добијеним типовима испитаних генотипа. На тај начин пацијенти који припадају појединачним генотиповима ће бити међусобне контроле.

Узорковање

Узимање узорака крви такође ће се спроводити на Клиници за психијатрију, Клиничког центра Крагујевац. Генотипизација CYP1A2, UGT1A4, FMO3 и CYP2D6 гена ће се вршити у Институту за фармакологију и токсикологију, Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу. Ефикасност и безбедност третмана оланзапином биће процењивана на Клиници за психијатрију, Клиничког центра Крагујевац.

Критеријуми за укључење у студију су:

1. Пацијент мора да буде способан да разуме природу студије и да је пре спровођења било које студијске процедуре потписао образац Пристанка информисаног пацијента.
2. Пацијент је српске националности, мушкарац или жена између 18 и 65 година старости.
3. Постављена дијагноза схизофреније, сфизоафективног поремећаја или биполарног поремећаја са психотичним карактеристикама.
4. Хоспитализовани или амбулантни пацијенти актуелно у фази егзацербације психотичних симптома.
5. На BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (13) на ајтемима 10, 11 и 14 скорови 4 и више.

6. Сексуално активни учесници у студији се морају обавезати да користе медицински прихватљиве видове контрацепције, током трајања студије.

Искључујући критеријуми су:

1. На оси I DSM-IV-TR постављена је дијагноза менталног поремећаја различитог од схизофреније, схизоафективног поремећаја или биполарног поремећаја са психотичним карактеристикама.

2. Велики суицидални ризик или ризик од хетероагресивног понашања према процени истраживача.

3. Актуелана дијагноза коморбидитетног алкохолизма или злоупотребе других психоактивних супстанци

4. Трудноћа или дојење.

5. Налази клинички значајних абнормалности на физикалном прегледу, електрокардиографији (ЕКГ) или лабораторијским анализама, утврђеним или узетим на почетној визити, као и присуство значајних соматских болести које, према мишљењу истраживача онемогућавају учешће субјекта у студији.

6. Пацијенти који су имали малигни неуролептички синдром.

7. Раније алергијске реакције на оланзапин.

8. Употреба других лекова, за које се зна да утичу на метаболизам оланзапина.

Пушачи су дефинисани као они који пуше 2 или више цигарета дневно, а као интензивни конзументи кафе они који пију бар 3 шоље кафе дневно.

Учесници ће бити подељени у четири групе: а) непушачи, умерени конзументи кафе, б) непушачи, интензивни конзументи кафе, ц) пушачи, умерени конзументи кафе, д) пушачи, интензивни конзументи кафе .

Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле:

1. Социодемографске карактеристике испитаника: пол, висина, године старости, занимање, место боравка, социјално-имовински статус.

2. Одређени генотип за гене: UGT1A4, CYP1A2, FMO3, CYP2D6

3. Пушење цигарета (подела на пушаче и непушаче). Подаци ће бити добијени на основу психијатријског интервјуа током испитивања као и на основу дневника који ће пацијенти водити.

4. Интензивно конзумирање кафе (подела на интензивне конзументе 3 или више шољица кафе дневно и слабе конзументе две или мање шољица кафе дневно). Подаци ће бити добијени на основу психијатријског интервјуа током испитивања као и на основу дневника који ће пацијенти водити.

5. Примењена доза Оланзапина у периоду када достигне тзв „период стабилне дозе“.

6.

Зависне варијабле:

1. Укупан клинички одговор на терапију оланзапином код пацијената оболелих од схизофреније који је квантификован нумеричким скором на PANSS скали.

2. Клинички одговор који се односи на побољшање или погоршање одређене симптоматологије (позитивна, негативна и општа), а чију вредност представља резултат на датој PANSS субскали.

3. Клинички одговор на терапију оланзапином који се односи на симптоме првог реда код пацијената оболелих од шизофреније измерен оценом на кључним ставкама PANSS скале.
4. Укупан клинички одговор на терапију оланзапином код пацијената оболелих од биполарног афективног поремећаја као и код шизоафективног поремећаја који је квантификован укупним нумеричким скором на YMRS скали.
5. Промена у тежини клиничке слике која ће бити оцењена вредностима од 1 до 7 према скоровима на на CGI-S скали и CGI-I скали.
6. Промена у укупном психичком, социјалном и окупационом функционисању, а добија се упоређивањем односно разликом скорова на GAF скали на почетку и крају истраживања.
7. Појава нежељених ефеката лека, а евалуира се променом скорова на почетку и крају испитивања на SAS, AIMS и BARS скали.
8. Појава нежељених ефеката лека, а оцењује се упоређивањем нумеричке вредности телесне тежине на почетку и крају испитивања.
9. Појава нежељених ефеката лека, а оцењује се упоређивањем нумеричке вредности Body mass index-а (BMI) на почетку и крају испитивања.
10. Вредности гликемије на почетку и на крају испитивања. Подаци ће бити добијани на основу лабораторијских резултата.
11. Вредности LDL холестерола на почетку и на крају испитивања. Подаци ће бити добијани на основу лабораторијских резултата.
12. Вредности триглицерида на почетку и на крају испитивања. Подаци ће бити добијани на основу лабораторијских резултата.

Упитници који ће бити коришћени:

- *BPRS*- коју лекари и истраживачи користе за мерење изражености психијатријских симптома као што су депресија, анксиозност, халуцинације, необично понашање,...Сваки симптом се оцењује од 1 до 7. Биће коришћена верзија од 18 ставки.
- *CGI-S*- је скала од седам тачака која захтева од клиничара да процени озбиљност болести пацијента у трнутку процене у односу на његово претходно искуство са пацијентима који имају исту дијагнозу.
- *CGI-I*-је скала од седам тачака која захтева од клиничара да процени колико се стање пацијента побољшало или погоршало у односу на почетно стање (стање у тренутку почетка интервенције).
- *GAF*- је нумеричка скала (од 1 до 100) која се користи да клиничар субјективно процени социјално, професионално и психичко функционисање одраслих особа.
- *PANSS*-је скала која се користи за процену озбиљности симптома пацијената оболелих шизофреније. Има три подскеале (позитивна, негативна и општа симптоматологија) и 30 ставки. Сваки симптом се оцењује оценама од 1 до 7.
- YMRS*- је дијагностички упитник од 11 ставки са вишеструким избором који психијатри користе за мерење тежине клиничке слике маничне епизоде пацијената оболелих од биполарног афективног поремећаја.
- *SAS*- скала се састоји од 10 ставки и користи се за процену псеудопаркинсонизма. Степен озбиљности за сваку од њих се оцењује 0 до 4. Резултати SAS скале могу да варирају од 0 до 40.
- *AIMS*-скала се састоји од 12 ставки и користи се за процену дискинезије. Ставке од 1 до 10 се оцењују коришћењем оцена од 0 до 4 док се последње две ставке које се односе на денални статус оцењују са „ДА“ и „НЕ“. Укупан резултат може бити у распону од 0 до 42.

- *BARS*-је дијагностички алат који се користи за детекцију и процену акатизије изазване лековима.

Снага студије и величина узорка:

С обзиром да у доступној литератури нема података о корелацији клиничке ефикасности оланзапина (мерено назначеним инструментом или њему сличним) и испитиваних геноптова, прорачун величине узорка ће бити извршен, накнадно, по добијању података из прелиминарног истраживања, на мањм броју испитаника (начелно 10-20). Користећи средње вредности и стандардне девијације, уз $\alpha=0.05$ и $\beta=0.2$ одн. снагу студије од 0.8 величина узорка ће се прорачунати на основу величине ефекта Е/СД, за т-тест код два независна узорка (вредност промене БПРС скале у односу на почетак), уз коришћење одговарајуће претходно валидиране методологије. Уколико се опсервира значајнија разлика у СД међу групама биће извршена корекција популационе СД према формули $SD = \sqrt{((SD1^2 + SD2^2)/2)}$. Уколико се подаци не буду дистрибуирали према нормалној расподели, узорак ће бити увећан за тзв. “најгори сценаријо” теоријског одступања од нормалне расподеле, дељењем са 0.846, према релевантним препорукама.

За потребе прелиминарне процене студијског узорка узети су подаци студије Кариља и сарадника. У овој студији су одређиване концентрације оланзапина у корелацији са дозом (тзв. Ц/Д однос), пушењем дувана, активношћу *CYP2D6* и одговором мереним на *BPRS* скали после 15 дана. Концентрација коригована са дозом је код брзих *CYP2D6* метаболизера била 7.7 ± 2.4 нг*мЛ*мг а код спорих 2.4 ± 3.8 нг*мЛ*мг. Код пушача концентрације лека су биле 1.56 ± 1.1 мг*мЛ*мг а код непушача 7.9 ± 2.6 нг*мЛ*мг. Најзад, средња вредност промене скорa (умањење) на *BPRS* скали је била $12.5 \pm 14\%$ код пушача а код непушача $30.4 \pm 10\%$. Подаци у овој студији нису били дистрибуирани по типу нормалне расподеле, те се користила непараметарска статистика.

На основу ових података могло би да се претпостави да ће утицај пушења бити снажнији (у смислу индукције метаболизма и последично смањења терапијског одговора) од утицаја самих појединачних генотипова. С тим у вези, процена узорка је извршена на основу података за активност *CYP2D6* где се због, мање разлике, очекује већи потребни узорак (тзв. „неповољнији сценарио“). Прорачун узорка за т-тест (два независна узорка) коришћењем рачунарског програма, засновано на претходно описаној методологији, претпоставља укупан узорак од 26 испитаника, који је због одступања од нормалне расподеле увећан на 32. С обзиром да се испитују укупно 4 гена метаболизма оланзапина, укупан узорак је прелиминарно предвиђен на 128 испитаника. Овај прорачун је заснован на претпоставци да је терапијски ефекат оланзапина зависан од концентрације лека у крви и да се испитаници, према активностима ензима метаболизма (тј. различитим генотиповима), могу (у основи) сврстати у две групе, брзе и споре метаболизере ($32 * 4$). Уколико се на основу прелиминарних података израчуна потреба за укључивањем већег броја испитаника од 128, пре даљег укључивања (наставка студије) Етичком комитету ће се доставити амандман протокола који се односи на израчунавање дефинитивно потребног узорка на одобрење одн. мишљење.

Статистичка обрада података

Основни статистички модел ће бити анализа варијансе (Analysis of Variance), у коме ће се испитати симултани утицај независних категоријалних фактора, појединачно на промену *PANSS* скорa (током визита) и у међусобној интеракцији и то: *UGT1A4*,

CYP1A2, FMO3, CYP2D6, пол, кафа, пушење. Утицај појединих независних варијабли на примарну, зависну варијаблу (вредност скорa психометријске скале) ће бити испитан студентовим т-тестом, или Вилкоксон-Ман-Витни тестом, у зависности од установљеног типа расподеле података. Вредност граничне вероватноће ће бити мање или једнако 0.05. Методе дескриптивне статистике и тестирање разлика у учесталости атрибутивних обележја за секундарне варијабле ће употпунити анализу добијених података. Резултати ће бити приказивани табеларно и дијаграмима.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да би резултати требало да покажу да ће пацијенти са одређеним генотипом (тзв. индуцибилнијим), који је очекивано чешћи у нашој популацији, а који интензивно конзумирају кафу и/или пуше цигарете, убрзавањем односно индукцијом метаболизма, имати слабији терапијски ефекат оланзапина те да ће захтевати и примену већих доза. Очекујемо да ће наши резултати показати да непушење цигарета и неконзумирање кафе код оба генотипа (јер се овде ради о индуцибилности ензима, а не о спорим и брзим метаболизерима) за разлику од конзумента индуктора доводи до дужег и у већој концентрацији (за одређену дозу) задржавања оланзапина и чешће и значајније појаве нежељених ефеката лека.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Фармаколошки третман пацијената са дијагнозом менталног поремећаја из психотичног спектра започео је 1951.године проналаском првог антипсихотика хлорпромазина. Приступ и исход лечења су знатно измењени последњих деценија, углавном захваљујући појави нове групе лекова названих атипични, новији или антипсихотици друге генерације, где се сврстава и оланзапин. Он подлеже екстензивној биотрансформацији у процесима I и II фазе. Главни ензими укључени у метаболизам оланзапина су: UDP-глукуронозилтрансфераза 1A4 (UGT1A4), цитохром P450 1A2 (CYP1A2), тип 3 монооксигеназног ензима који садржи флавин (FMO3) и цитохром P450 2D6 (CYP2D6). Метаболизам оланзапина, ензимски системи и њихови индуктори остварују директан утицај на клиничке ефекте терапије оланзапином. Студија ће бити спроведена као проспективна, интервентна, контролисана, клиничка студија IV фазе. У студију ће бити укључено око 100 пацијената, који према истраживачким критеријумима (DSM- IV) имају постављену дијагнозу схизофреније, схизоафективног поремећаја или биполарног поремећаја са психотичним карактеристикама. Предвиђено је да студија траје 30 дана, у 6 студијских фаза и исто толико визита ће се извршити узимање узорака крви за лабораторијске анализе, узорака за генотипизацију, као и процена ефикасности и безбедности третмана оланзапином. Циљ рада је да се испита како варијације гена у присуству индуктора могу довести до смањења концентрације оланзапина и да ли до последично лошијег клиничког одговора, односно испољавања нежељених дејстава. Клинички одговор биће евалуиран процентом промене PANSS скорa у односу на почетну вредност, а биће процењивана и нежељена дејства. У размазтрање ће бити узет утицај полиморфизма гена: UGT1A4, CYP1A2, FMO3, CYP2D6, као и утицај њихових идуктора: пола, конзумирања цигарета (пушачи, непушачи), конзумирања кафе (интензивни и неинтензивни конзументи), како би се предложио алгоритам подесне почетне дозе оланзапина као и евентуалне хигијенско-дијететске смернице и савети пацијентима који су третирани овим медикаментом

2.10. Предлог ментора

За ментора рада Комисија предлаже **проф. др Славицу Ђукић Дејановић**, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Неуронауке

2.12. Научна област чланова комисије

проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;

проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, члан;

проф. др Наташа Ђорђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;

доц. др Срђан Миловановић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Психијатрија, члан;

доц. др Владимир Јањић, доцент Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, члан.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, кандидат **др Бранимир Радмановић**, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се испитује утицај генетског полиморфизма метаболишућих ензима и њихових индуктора на терапијски одговор пацијената лечених оланзапином.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Бранимира Радмановића** бити од великог научног и практичног значаја, јер ће омогућити осмишљавање комплекснијих стратегија у индивидуализацији одн. оптимизацији терапије, као што су клинички алгоритми подржани одговарајућим информатичким технологијама као и оптимизовање хигијенско-дијететског режима.
4. Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Бранимира Радмановића под називом: „ **Утицај полиморфизма и индукције гена за метаболишуће ензиме на клинички одговор пацијената лечених оланзапином** “, и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;

2. **проф. др Горан Михајловић**, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, члан;

3. **проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;

4. **доц. др Срђан Миловановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Психијатрија, члан;

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

У Крагујевцу 17.02.2016.