



NAUČNI BILTEN

INSTITUTA ZA MENTALNO
ZDRAVLJE

05:2023

SADRŽAJ:

- **UVODNA REČ**
Nađa P. Marić
- **NAŠA ISTRAŽIVANJA**
*Nađa P. Marić,
Sanja Andrić Petrović i sar.*
- **PROJEKAT KOJI OBEĆAVA**
Iris Žeželj
- **GOSTI BILTENA**
*Stojan Perić
Marina Mihaljević*
- **„JOURNAL CLUB” Instituta**
Milutin Kostić
- **NOVOSTI IZ SVETA**
*Novi lek za Alchajmerovu
bolest*

● ISSN (online) 2812-8745

● UVODNA REČ

Naučni bilten Instituta za mentalno zdravlje ulazi u svoju drugu godinu izdavanja. Jedna od stalnih rubrika Biltene su aktuelnosti - Novosti iz sveta. Za prvi broj Biltene u Novoj 2023. godini osvrnućemo se na najcitiranije publikacije vodećih psihijatrijskih časopisa u ovom trenutku. Naravno, ovo je samo jedan od mnogih mogućih kriterijuma da se dobije uvid u najaktuelnije teme psihijatrije danas.

U najuticajnijem psihijatrijskom časopisu *World Psychiatry* na početku 2023. godine najcitiraniji je bio pregledni rad kanadskih autora Maslach i Leiter: *Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry* (2016) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27265691/>. Istaknuto je da je tema sindroma izgaranja od posebnog značaja za psihijatriju, posebno diferencijacija izgaranja i depresije. Koncept depresije na radnom mestu kao razloga za poštedu od rada otvorio je mnoga važna pitanja za kliničare jer ima velike implikacije za zaposlene, za poslodavce i za osiguravajuća društva. Stoga, autori se zalažu za multidisciplinarni pristup ovom fenomenu, napominjući da sindrom sagorevanja kao osnov za poštedu od rada mora imati preciznu i objektivnu procenu.

Kada je reč o istraživanjima, najcitiraniji rad u *World Psychiatry* na početku 2023. godine je bio rad Correll i sar. (2017): *Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28498599/>. Ova meta-analiza izuzeteno velikih razmera dala je mnoštvo podataka o prevalenciji kardio-vaskularnih bolesti - KVB kod osoba sa SMI (*severe mental disorders* – shizofrenije, unipolarni i bipolarni afektivni poremećaji). Rezultati pokazuju da oko 10% osoba sa SMI (prosečno starih oko 50 godina) ima najmanje jednu komorbidnu KVB. Longitudinalna analiza od osam godina ukazala je da je incidencija KVB oko 4% u opštoj populaciji, ali da pacijenti sa SMI imaju 78% veći rizik za razvoj KVB i 85% veći rizik od smrti od KVB u poređenju sa opštom populacijom. Zaključak autora je bio da postoji hitna potreba da se propisivanje antipsihotika ograniči samo u slučajevima gde su zaista neophodni i da se u izboru terapije prednost da lekovima sa najnižim KV-rizikom. Na-



X ФОРУМ

са међународним учешћем
ШЕЗДЕСЕТ ГОДИНА ИНСТИТУТА –
ПРОШЛОСТ И БУДУЋНОСТ СУ ОВДЕ

19-21. април 2023.

Хотел Метропол, Београд



Више информација на
www.imh.org.rs

glasili su da tema zahteva hitnu reakciju u celom svetu jer je problem globalan.

Sledeća dva psihijatrijska časopisa visoke uticajnosti su *LANCET Psychiatry* i *JAMA Psychiatry*. U prvom od njih 2022. godinu je obeležilo je epidemiološko istraživanje Taquet i sar.: *Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients* (2022) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35987197/>. Ova analiza dvogodišnjih retrospektivnih kohortnih studija osoba sa COVID-19 (SAD, Australija, Velika Britanija, Španija, Bugarska, Indija, Malezija, Tajvan) pokazala je da u neuro-psihijatrijskim aspektima nema razlike između delte i omikrona. U vezi sa COVID-19, poremećaji raspoloženja i anksiozni poremećaji su okarakterisani kao tranzitorni tj. nije utvrđena bilo kakva razlika njihove učestalosti u poređenju sa drugim respiratornim infekcijama. Nasuprot tome, dokazano je da infekcija COVID-19 povećava rizik od psihotičnih poremećaja, kognitivnog deficita, demencije ili epi-napada. U odnosu na odrasle i na starije osobe, profil psihijatrijskog rizika kod dece je bio benigniji, ali je kod dece utvrđen povišeni rizik od epi-napada, encefalitisa i drugih prvenstveno neuroloških smetnji, što su autori okarakterisali kao zabrinjavajući nalaz. Patogeneza datih neuro-psihijatrijskih sekvela se ispituje.

Tema pandemije je takođe bila u fokusu čitalaca *JAMA Psychiatry*. U 2022. godini najcitiranije je bilo gledište Reger i sar. objavljeno na samom po-

četku pandemije (2020): *Suicide Mortality and Coronavirus Disease 2019—A Perfect Storm?* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275300/>. Autori su komentarisali situaciju u SAD gde su stope samoubistava u poslednje dve decenije u porastu i najviše su od 1941. godine. U kontekstu COVID-19 pandemije autori su sugerisali različite načine da se spreči rizik i njihovo stanovište je imalo optimistički ton. Podsetili su na poznatu činjenicu da stopa samoubistava opada u periodu posle nacionalnih katastrofa (npr. teroristički napadi 11. septembra 2001. godine) i povezali su to sa „efektom povezivanja“ – prolazak kroz zajedničko iskustvo trpnje jača koheziju. Između ostalog, naglasili su da epidemije i pandemije mogu promeniti nečije poglede na zdravlje i smrt, čineći život dragocenijim, smrt strašnijom, a samoubistvo manje verovatnim. Ovo gledište Reger i sar. citirano je preko 450 puta u protekle dve godine, a prema prvom velikom međunarodnom istraživanju Pirkis i sar. objavljenom 2021. godine <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33862016/>, dokazano je da je u početku pandemije u zemljama sa visokim i srednjim prihodima broj samoubistava uglavnom ostao nepromenjen ili je opao u poređenju sa periodom pre pandemije. Prema preliminarnim pokazateljima za 2020. godinu stopa suicida u Srbiji je takođe opala u odnosu na period pre pandemije.

Zaključak ovog uvodnika se nameće sam – bilo da se radi o pandemiji ili o drugim aspektima psihičkog zdravlja i bolesti, ovo je vreme u kome raspoložemo zastrašujuće velikom količinom podataka. Orgonome epidemiološke studije su pred izazovom objektivne i temeljne interpretacije rezultata, a čitaoci su pred izgaranjem. O tome da li je kvantitet (princip “publish or perish”) urušio kvalitet vode se i vodiće se mnoge debate. Pitanje ponovljivosti u nauci je važna tema (<https://www.nature.com/articles/533452a>) koja ona ostaje aktuelna zauvek.

Prof. dr Nađa P. Marić

● NAŠA ISTRAŽIVANJA

TERAPIJA ODRŽAVANJA REMISIJE PSIHOZA U NAŠEM OKRUŽENJU - FOKUS NA PRAKSU PROPISIVANJA ANTIPSIHOTIKA I BENZODIJAZEPINA

U aprilskom izdanju časopisa „Frontiers in Psychiatry”, multicentrični istraživački tim koji su predvodile prof. Nađa P. Marić i klin. asist. Sanja Andrić Petrović objavio je rezultate farmakoepidemiološke analize fokusirane na opis šestomesečne terapije održavanja remisije kod pacijenata sa poremećajima iz spektra psihoza (PSD) sa Zapadnog Balkana <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.796719/full>). Rad je nastao u okviru IMPULSE projekta - glavni istraživač Nikolina Jovanović, Grant Agreement No. 779334; <http://impulse.qmul.ac.uk/>

Akutelni vodiči dobre kliničke prakse za PSD za terapiju održavanja remisije i prevencije relapsa predlažu kontinuirani tretman najmanjim efikasnim dozama oralnih ili dugodelujućih antipsihotika (AP). U tom cilju vodiči obično preporučuju upotrebu jednog AP tj. monoterapiju antipsihotikom (APM). Kad je reč o polifarmaciji antipsihoticima (APP), za takav pristup nema dovoljno dokaza ni o efikasnosti, ni o neškodljivosti, pa se APP ne preporučuje (osim u vrlo kratkim, ograničenim periodima, ili kao deo unakrsne titracije AP). Ipak, uvid u propisivanje AP u nekim delovima sveta ukazuje na razlike između svakodnevne prakse i preporuka terapijskih smernica.

Za praksu u oblasti mentalnog zdravlja u zemljama Centralne i Istočne Evrope ponekad se kaže da je „slepa mrlja na globalnoj mapi mentalnog zdravlja”. Između ostalog, ak-



tuelnom analizom smo pokušali da donekle pomognemo da se prevaziđe takav utisak. U analizama smo se fokusirali na klinički stabilne dispanzerske pacijente sa poremećajima iz spektra psihoza iz Srbije, Severne Makedonije i Bosne i Hercegovine i pratili smo propisivanje lekova tokom šest meseci. Želeli smo da saznamo kolike su stope APP i APM, koja

je stopa korišćenja dugodelujućih AP, koji se lekovi dugoročno kombinuju sa AP, koliko psihofarmaka u proseku koristi pacijent sa PSD, koje su stope dugoročne upotrebe benzodijazepina (BZD) u regionu, i slično. Dodatni cilj istraživanja je bio da se ispita ima li razlika prema polu kada je u pitanju šestomesečna medikacija osoba sa PSD. Prikupili smo podatke od $n = 134$ ambulantno lečenih pacijenata (MKB 10: F20 – F29) koji su regrutovani u IMPULSE kohorti (starost 41.7 ± 11.0 godina; muški pol 62.7% ; prosečan broj hospitalizacija tokom života 2.6 ± 0.7).

U posmatranom šestomesečnom periodu pacijenti su u proseku koristili oko tri psihofarmaka dnevno. Kada je reč o antipsihoticima, u 42.7% slučajeva utvrđena je APP, što znači da je u našem regionu ova potencijalno problematična praksa pripisivanja vrlo česta. Na globalnom i na regionalnom nivou stopa APP je oko 19.6% (raspon $13 - 35\%$), s tim da se učestalost APP razlikuje među regionima. Više stope APP zabeležene su u Aziji i Evropi u poređenju sa Severnom Amerikom, Australijom i Okeanijom, a kada je reč o trendovima, u poslednjim decenijama stopa APP je rasla (Severna Amerika), opadala (Azija), ili je stagnirala (Evropa, gde je stopa APP oko 23%).

Naši rezultati su ukazali na veću stopu APP u regionu u odnosu na Evropu, ali u isto vreme upotreba dugodelujućih parenteralnih preparata/depo preparata AP je bila niža (oko 25%). Dugodelujućii preparati se smatraju terapijom izbora u fazi održavanja remisije, a moguća objašnjenja niže stope koju smo uočili su različita. Jedno od njih je da su našim istraživanjem bili obuhvaćeni mahom pacijenti sa većim stepenom komplijanse

(između ostalog spremni da se pridržavaju IMPULSE protokola) u odnosu na druge PSD pacijente, a drugo je da smo u uzorku imali relativno manje pacijenata sa dijagnozom shizofrenije u odnosu na druge studije koje ispituju stope propisivanja dugodelujućih AP (F20: 58.2% ispitanika; F21-29: 41.8% ispitanika).

Stopa upotrebe klopazina u našem uzorku bila je viša u poređenju sa SAD i Britanijom, što upućuje na manji stepen „klozafobije” u našem regionu. Uočili smo i da je upotreba klopazina bila u pozitivnoj korelaciji sa većim brojem prethodnih hospitalizacija, što indirektno potvrđuje dobru praksu tj. izbor klopazina kao terapije trećeg izbora kod PSD. Ipak, nalaz da je ovaj farmakološki „bogat” molekul u našem regionu propisivan sa mnogim drugim psihotropnim lekovima tj. češće u sklopu APP nego APM (visoko značajna razlika) zahteva dalje razmatranje.

Aktuelna analiza je utvrdila da je APP bila ređa kod žena, ali su kod oba pola pokazane iste prosečne vrednosti dnevne doze AP (dnevna doza AP ekvivalentna 14mg olanzapina). Mišljenje eksperata u ovoj oblasti je da psihotični simptomi kod pacijentkinja reaguju na manje doze AP u odnosu na pacijente, što može značiti da su neke pacijentkinje u našem uzorku mogle biti lečene manjim dozama AP (sa manje neželjenih efekata AP i sl.). S druge strane, niža stopa APP kod žena mogla bi da deluje „neutrališuće” u vezi sa potencijalnim rizicima.

Na kraju, ističemo alarmantno visok broj pacijenata na dugotrajnoj terapiji BZD u našem regionu, što može usloviti različite rizike. Podatak da je kod 42.7% ispitanika utvrđena stalna i dugotrajna upotre-

ba BZD zahteva hitnu primenu strategija kojima bi se povećalo znanje o racionalnoj upotrebi BZD u regionu i kojima bi se unapredila postojeća praksa.

Prema našem najboljem saznanju, ovo je prva studija u regionu Zapadnog Balkana koja daje širi uvid u praksu propisivanja lekova kod klinički stabilnih pacijenata sa PSD. Studija ima dva ograničenja - prvo, njeni nalazi se za sada ne mogu generalizovati na ceo region, jer je IMPULSE uzorak bio više prigodan nego reprezentativan i drugo, analizirani su samo obrasci propisivanja, a oni ne moraju da se podudaraju sa obrascima upotrebe (šta pacijenti zaista koriste). Uprkos datim ograničenjima, snaga aktuelnog istraživanja je u tome što su prevaziđena ograničenja sličnih istraživanja o AP čije su opservacije bile kratke (studije preseka ili studije praćenja od mesec dana), jer na rezultate tako kratkih studija značajan uticaj ima greška posmatranja - npr. pojava unakrsne titracije (zamene jednog leka drugim) i druge različite kliničke situacije. Stoga, smatramo da su rezultati naše dugoročne analize dovoljno solidni da mogu da se koriste kao polazna tačka za komparativne analize i za praćenje trendova, kao i u svrhu kreiranja i sprovođenja ciljanih intervencija za unapređenje prakse. Adekvatno dizajnirane intervencije za smanjivanje dugotrajne APP i neracionalne ko-preskripcije BZD su neophodne regionu Zapadnog Balkana i važno je da se što pre krene sa njihovom primenom.



● PROJEKAT KOJI OBEĆAVA

Prof. Iris Žeželj,

odsek za psihologiju, Filozofski fakultet
Univerziteta u Beogradu

SISTEM IRACIONALNIH UVERENJA KAO KONCEPTUALNA POVEZNICA IZMEĐU PSIHOLOŠKIH DISPOZICIJA I UPITNIH ZDRAVSTVENIH PRAKSI



REASON4HEALTH

Projekat REASON4HEALTH proučava psihološke korene dve grupe takozvanih upitnih zdravstvenih praksi: nepridržavanje zvaničnih medicinskih preporuka i korišćenje neproverenih tretmana iz oblasti tradicionalne, komplementarne i alternativne medicine. Rzgovarali smo sa nosiocem ovog projekta, Prof. Iris Žeželj.

Šta je ključno što vas je podstaklo da se bavite psihološkim dispozicijama, iracionalnim uverenjima i zdravstvenim ponašanjem?

U pokušaju da očuvaju zdravlje, neki ljudi se okreću upitnim praksama, koje mogu biti nedokazane, opovrgnute, pa čak i opasne. Projekat REASON4HEALTH okupio je tim psihologa koji će se baviti zagonetkom: zašto su neki ljudi spremni da rizikuju da bi se zaštitili od rizika. Zašto neki ljudi prate preporuke zvanične medicine, dok drugi bezrezervno veruju u moć upitnih oblika tradicionalne, komplementarne i alternativne medicine (TKA), poput narodnih lekova, homeopatije i terapije kristalima? Neki ljudi daju prednost zdravstvenim praksama za koje nema dokaza da su delotvorne, pa i onim praksama koje nose ozbiljne rizike. Kako je

moguće da neki ljudi poveruju u obećanje sveleka (panacee) koji neki TKA obećavaju? U projektu ispitujemo da li se pojedinci okreću upitnim zdravstvenim praksama delom i zbog načina na koji razmišljaju i doživljavaju svet. Istražujemo i čemu su ti isti ljudi izloženi - kako se u Srbiji govori o medicini i pseudonauci.

Da li je bilo sličnih istraživanja kod nas ili u svetu?

U Srbiji danas ne postoje podaci o načinu izveštavanja o tradicionalnoj, komplementarnoj i alternativnoj medicini, kao ni o prevalenciji TKA i nepridržavanja preporučenih praksi. Detaljan psihološki profil ljudi koji su skloni upitnim zdravstvenim praksama koji dobijamo istraživanjem biće informativan i za međunarodnu stručnu javnost i pomoći će u boljem definisanju ciljnih grupa u komunikaciji o javnom zdravlju.

Projekat REASON4HEALTH je zamišljen ambiciozno i udružuje teorijska saznanja kognitivne, socijalne, psihologije ličnosti i kliničke psihologije. Takođe, do rezultata dolazimo korišćenjem različitih istraživačkih metodologija: analize sadržaja digitalnih medija, uzorkovanja svakodnevnih ponašanja putem posebno kreirane aplikacije, ankete na reprezentativnom uzorku i labora-

torijskih eksperimenata. Ovakav multidisciplinarni i multimetodski pristup daje mogućnost ukrštanja podataka i stvaranja sveobuhvatne slike o psihološkim osnovama upitnih zdravstvenih praksi kao i o tome kako se o njima izveštava u javnom govoru, a kako bi trebalo izveštavati.

Ko je uključen u tekući projekat i koja su glavna istraživačka pitanja kojima se bavite?

Projektni tim čini 14 istraživača u različitim fazama istraživačke karijere. Istraživači u timu imaju izvrsnu istoriju publikovanja, uključujući Science, Nature Human Behavior itd. Projektni tim je posvećen principima otvorene nauke i aktivno radi na unapređenju ovih praksi, koje su primenjene u radu Laboratorije za istraživanje individualnih razlika i u svim fazama projekta REASON4HEALTH.

Da li nailazite na neke prepreke, šta je bilo posebno izazovno u dosadašnjem radu?

Iako smo se pribojavali da li ćemo uspeti da animiramo donosiocima odluka i aktere koje smo identifikovali kao partnere u ovom istraživanju (predstavničke institucije, medija, udruženja pacijenata, lekare zvanične medicine i praktičare tradicionalne, komplementarne i alternativne),

iskustva do sada su pozitivna. Odazivali su se na naše pozive i davali nam korisne povratne informacije o rezultatima. Kao najveći izazov vidim održivost projekta nakon isteka finansijske podrške i spremnost da se rezultati primene u praksi, npr. komunikaciji sa javnošću u vezi sa zdravljem ili komunikaciji u odnosu lekar-pacijent.

Kada očekujete prve, a kada završne rezultate i na koja bi bila njihova praktična primena?

Finansijska podrška Fonda za nauku omogućila je da isplaniramo ambiciozno istraživanje, pa će baza podataka koja će biti rezultat trogodišnjeg istraživanja biti osnova za niz koautorskih publikacija. Mislim da je vrlo važno i to što je projektom planirana direktna saradnja sa lokalnim donosiocima odluka i pokretanje dijaloga na temu upitnih zdravstvenih praksi i njihovih posledica. Pandemija COVID-19 je nažalost učinila naše teme bolno aktuelnim i pokazala koliko je važan doprinos psiholoških i društvenih nauka uopšte u ovom društvenom zadatku.

Nakon prve godine projekta, od rezultata možemo da podelimo ri članka koja su pod recenzijom, a za sada dostupna u preprint verziji:

- Mediji u Srbiji o alternativnoj medicini: odgovornost i retoričke strategije <https://psyarxiv.com/rz2hg/>
- Skala iNAR i psihološke osnovne različitih oblika nepridržavanja medicinskih preporuka <https://psyarxiv.com/3yutm/>
- Tipovi korišćenja TKA i njihova veza sa iracionalnim uverenjima <https://psyarxiv.com/agp5y/>

O medijskom izveštavanju, https://reasonforhealth.f.bg.ac.rs/wp-content/uploads/2022/08/Alternativna_medicina_u_medijima_Reason4Health.pdf

Nastavićmo da vredno radimo i u naredne dve godine, pratite nas.

GOST BILTENA

Kl. asistent dr Stojan Perić,

dobitnik Godišnje nagrade Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za naučno-istraživački rad mladih istraživača (2022)

Dr Stojan Perić je specijalista neurologije i klinički asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu i autor više od 100 radova iz oblasti neurologije. Dobitnik je nagrade Američke akademije neurologa za mlade istraživače (2011), nagrade Bruce Schoenberg za ispitivanje akutnog poliradikuloneuritisa (2015) i Nagrade grada Beograda (2019) za knjigu *Polineuropatije - savremeni pristup u dijagnostici i lečenju*. Odbranio je doktorsku disertaciju *Ispitivanje funkcionalnih*

i morfoloških poremećaja centralnog nervnog sistema kod bolesnika sa miotoničnom distrofijom tipa 1 <https://nardus.mpn.gov.rs/handle/123456789/2456?show=full>, pod mentorstvom prof. dr Vidosave Rakočević Stojanović 2016. godine.

Kako ste se odlučili da se bavite temom određivanja neuropsihološkog i bihevioralnog profila kod pacijenata obolelih od miotonične distrofije?

Još od studentskih dana fascinira me neurologija zbog svoje

slikovitosti i preciznosti. Jedna od takvih očiglednih neuroloških bolesti je miotonična distrofija tipa 1 kod koje neurolog već na osnovu izgleda lica i ekstremiteta pacijenta može da postavi kliničku dijagnozu. Vremenom su, međutim, počele da me zanimaju i prikrivene stvari kod očiglednih bolesti. Jedna od njih je zahvaćenost centralnog nervnog sistema kod miotonične distrofije. Od ranije se uglavnom govorilo o mentalnoj retardaciji, koja se javlja kod pacijenata sa najte-

žom, kongenitalnom formom miotonične distrofije, dok je neuropsihološki i kognitivni profil pacijenata sa ostalim formama bio manje izučavan. Pored toga, istorijski trenutak je omogućio da se problemu pristupi na nov način. Bili smo u mogućnosti da pored klasičnih neuropsiholoških testova, primenimo i kompjuterizovanu bateriju. Strukturne promene mozga mogli smo da ispitamo pomoću modernih tehnika: transkranijalne ultrasonografije, morfometrije zasnovane na vokselu i difuzione tenzorske neurovizualizacije.

Koje je glavno istraživačko pitanje u Vašem doktoratu?

Glavni cilj je bio da dokučimo kognitivne i biheviornalne probleme sa kojima se susreću pacijenti obolelih od miotonične distrofije tipa 1 i da ih korelišemo sa strukturnim promenama mozga detektovanim pomoću ultrasonografije i magnetne rezonance. Pored toga, pokušali smo da pronađemo biomarkere mogućeg oštećenja kod ove bolesti.

Kako ste prikupili uzorak i kakav je bio dizajn studije?

Srpski registar za miotonične distrofije formiran je 2008. godine. Broj pacijenata u registru se mogao meriti sa najvećim registrima u svetu. Formiranje registra omogućilo je pojednostavljen postupak regrutovanja pacijenata za različita istraživanja, uključujući i moj doktorat. Bili smo u mogućnosti da izaberemo pacijente sa juvenilnim i adultnim početkom bolesti koji su bili ciljna grupa. Istraživanje je sprovedeno tokom 2011. godine i odgovaralo je studiji preseka. U tom trenutku se nismo odlučili za longitudinalnu prospektivnu studiju, jer je miotonična distrofija sporo progresivno oboljenje i promene kod pacijenata su vidljive tek posle pet do deset godina od prvog testiranja.

Koji su glavni rezultati koje ste dobili?

Uočene su značajne kognitivne i biheviornalne promene, uključujući vizuospacijalnu disfunkciju koja je bila prisutna kod 80% i egzekutivnu disfunkciju koja je bila prisutna kod 67% obolelih od miotonične distrofije. Značajna depresivnost je registrovana kod 15% bolesnika, a klinički značajan poremećaj ličnosti je imalo čak 60% bolesnika. Prekomerna dnevna pospanost i zamor su bili prisutni kod oko polovine obolelih. Navedeni poremećaji su imali veliki uticaj na kvalitet života. Pomoću savremenih neurovizualizacionih metoda otkriveno je difuzno oštećenje sive i bele mase mozga, uključujući korteks, supkortikalne strukture, moždano stablo i cerebelum. Izmenjena mikrostruktura bele mase leve hemisfere bila je u vezi sa lošijim postignućem na testu pažnja i orijentacija. Prisustvo depresivnosti i zamora je bilo u značajnoj korelaciji sa smanjenom ehogenošću raphe jedra. Uočena pozitivna korelacija između nivoa tau proteina i beta amiloida u likvoru je specifična za miotoničnu distrofiju i predstavlja potencijalni biomarker ove bolesti. Pronalazjenje adekvatnih centralnih biomarkera od velikog je značaja za kliničke studije primene genske terapije, koje su već u toku.

Koju biste poruku preneli mladim istraživačima koji bi želeli da istražuju slične teme?

Želeo bih da ohrabrim mlade istraživače da ne ponavljaju istraživanja koja su već sprovedena negde u svetu. Ne moramo koračati džinovskim koracima, ali je od ključne važnosti da se radi o novim, kreativnim koracima. U današnje vreme retka su velika otkrića koja su plod jednog genijalnog uma. Najčešće se do velikih otkrića dolazi iz niza malih koraka. Mladi istraživači treba što ranije da shvate da se do velikih rezultata stiže samo timskim radom. Konačno, od ključne je važnosti da se ideje „kraudu“. Treba izučiti koje to metode i pristupe koriste kolege sa drugih odeljenja, drugih fakulteta, drugih univerziteta i onda ih modifikovane treba primeniti na kohortama pacijenata kojima se bavimo. Zato je od velike važnosti, kao prvi korak, potrebno formirati dobre baze pacijenata sa jasno definisanim entitetima.



GOST BILTENA

dr Marina Mihaljević, dr sci. med,
Medicinski fakultet Univerziteta Johns
Hopkins - Odsek za neuronauke
(Baltimor, SAD)

Dr Marina Mihaljević je specijalista psihijatrije sa Klinike za psihijatriju Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, aktuelno na Medicinskom fakultetu Univerziteta *Johns Hopkins* - Odsek za neuronauke (Baltimor, SAD). Posle odbrane doktorske teze pod nazivom „Uticaj polimorfizama FKBP5 gena, traume u detinjstvu i neuroticizma na rizik od psihotičnog poremećaja,“ na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (2017.), dobila je prestižnu Fulbrajtovu stipendiju koju vlada SAD dodeljuje najuspešnijim mladim stručnjacima iz različitih oblasti. Od 2019. godine boravi u SAD u svojstvu postdoktoranda, a od prošle godine (2022.) je član nastavnog osoblja Medicinskog fakulteta Univerziteta *Johns Hopkins*. Od prošle godine dr Mihaljević je i predavač na *Cold Spring Harbor Laboratory Workshop on Schizophrenia and Related Disorders*, školi koja ima dugogodišnju tradiciju okupljanja lidera u oblasti neurobioloških istraživanja shizofrenije. Za Bilten je razgovarala sa dr Sanjom Andrić Petrović.

Možete li nam reći nešto više o *Cold Spring Harbor Laboratory* i njenim aktivnostima?

Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) je jedna od najprestiž-

nijih istraživačkih ustanova u SAD, posebno u oblastima biologije, genetike, malignih bolesti i neuronauka. Ja volim da kažem da je to božanstveni „naučni rizort“ na Long Ajlendu. U ovoj ustanovi je svoj naučni rad razvijalo osam dobitnika Nobelove nagrade za fizilogiju i medicinu, uključujući dobitnike za otkriće dvostrukog lanca DNK *James Watson-a* i *Francis Crick-a*. Pored redovnog istraživačkog rada, CSHL oragnizuju seminare i škole tokom cele godine na različite teme iz posebno izdvojenih oblasti. Interesantno je da naglasim da je upravo *James Watson*, tokom svoje dugogodišnje karijere kao rukovodilac CSHL, pokrenuo inicijativu razvoja istraživačkog centra za neuronauke u sklopu CSHL, uključujući i školu za shizofreniju. Škola „*Workshop on Schizophrenia and Related Disorders*“ je imala veliki uticaj i na moju dalju karijeru.

Kako ste odlučili da se prijavite i šta je za Vašu profesionalnu karijeru značilo učešće u ovom programu?

Tokom specijalizacije iz psihijatrije započela sam doktorske studije jer me je oduvek intrigirala molekularna osnova shizofrenije, a posebno genetika. Međutim, vrlo brzo sam uvedela da psihijatrijska genetika napreduje u svetu jako brzo i da moram da odem „negde napolje“ da naučim više. Tu je veliku ulogu odigrao

moj mentor, Prof. Nađa Marić Bojović, koja je podsticala moje usavršavanje u inostranstvu i inspirisala me da se prijavljujem za najbolje škole koje su nuđene u oblasti psihijatrije, uključujući CSHL. Kada mi je prosludila poziv za CSHL školu za shizofreniju, moja prva misao je bila „ja moram da budem tamo“. U programu od nedelju dana učestvovali su najeminentniji profesori iz oblasti shizofrenije, kao što su na primer *Robin Murray* i *Daniel Weinberger*, koji su govorili o neurorazvojnoj teoriji shizofrenije predstavljajući najsavremenija istraživanja u prilog datoj teoriji, kao i *Michael Owen* koji je govorio o genetici shizofrenije za cija je dostignuća u nauci u Velikoj Britaniji dobio počasnu titulu „Ser“. Tako sam se ja, te sada već davne 2014. godine, obrela kao učesnik CSHL škole za shizofreniju uz preporuku i podršku mentora.

CSHL škola traje nedelju dana i jedna od glavnih ideja, pored predavanja, jeste neformalna interakcija sa kolegama i profesorima. Osmišljeno je da se razmenjuju ideje i mišljenja o predavanjima kroz zajedničke aktivnosti. Takav poseban način upoznavanja profesora i deljenja ličnog mišljenja doveo je do toga da dobijem ponudu za rad na *Johns Hopkins School of Medicine*, kao i studentski boravak na *Cardiff University* gde sam uradi-

la deo svog istraživanja za doktorat. Sa kolegama iz Cardiff-a je već postojao jedan vid saradnje preko **EUGEI projekta** koju smo ovim boravkom produbili i ojačali.

Nekoliko godina kasnije na istom programu ste se postali predavač. Kakva su ta iskustva?

Da, prošle godine sam se vratila u CSHL u ulozi asistenta profesorima i kao predavač. Tema koju sam predstavila „*Biological mechanisms of relapse in psychosis*” je deo mog originalnog istraživanja na Johns Hopkins-u koje se tiče neurobiologije relapsa u psihozi, uključujući rezultate neuroimidžinga i molekularnih markera u sklopu epigenetike i ekspresije gena. Iskustvo je bilo zaista posebno jer sam iz potpuno drugačije perspective

posmatrala školu i učesnike. Mogu slobodno da kažem da sada ne samo što sam potvrdila kvalitet škole i onoga što pruža, već sam u ovoj drugoj ulozi videla koliko se zapravo profesori trude da prenesu znanje, a da interakcija sa njima bude što prirodnija i neposrednija.

Imate li neki savet za mlade istraživače u oblasti neuronauka koji bi želeli da se prijave za učešće u ovom programu?

Moj savet bi bio jednostavan - ne propuste priliku da prijavite za školu *Cold Spring Harbor Laboratory Workshop on Schizophrenia and Related Disorders*. Iskustvo i kontakti koje ćete tamo steći daće vam širinu i sigurnost za sve naredne karijerne izazove.



● JOURNAL CLUB INSTITUTA



U sklopu edukativnih aktivnosti u Institutu za mentalno zdravlje, u oktobru 2022. godine je održano Kritičko sagledavanje literature (KSL). Dr Dušan Janković, lekar na specijalizaciji iz psihijatrije analizirao je i predstavio metodološke vrednosti i nedostatke naučnog rada Rijndersa i saradnika - [Sniffing submissiveness? Oxytocin administration in severe psychopathy](#). Jedan od ciljeva rada je bila komparacija socijalne dominantnosti između individua sa psihopatskim crtama ličnosti i opšte populacije. Možda zanimljiviji cilj je bila analiza uticaja oksitocina na ispoljavanje socijalne dominantnosti u psihopatiji, sa premisom da bi ovaj neuropeptid pospešio terapijsku saradnju među psihijatrijskim pacijentima sa psihopatskim crtama ličnosti. Psihopatiju su autori definisali kao poremećaj ličnosti povezan sa kriminalnim ponašanjem i nasilnim recidivizmom, koji predstavlja teret za društvenu zajednicu.

Istraživanje je obuhvatilo detaljnu i kompleksnu metodološku proceduru koja je pokazala mogućnost inovativnog farmakološkog pristupa u psihopatiji intranazalnim oksitocinom. Međutim, efekat koji se pojavio u rezultatima bio je prisutan na arbitrarno definisanim podgrupama ispitanika, dok se u okviru celokupnog uzorka nije pojavio. Štaviše, snaga pronađene korelacije je bila slaba. Imajući sve ovo u vidu, sigurnost zaključka (pritom „olako” generalizovanog) i sadržaj diskusije nisu odgovarali podacima koje su nudili rezultati. Stekao se utisak izvesnog „cherry-picking” fenomena i hiperbolizacije efekta u želji da se istaknu pozitivni rezultati istraživanja.

U okviru limitacija, autori su ispravno ukazali na pristrasnost izbora kontrolne grupe, ali ne postoji osvrt na činjenicu da ni uzorak psihopatske populacije nije bio reprezentativan. Dodatni nedo-

statak je kvantifikacija psihopatskih crta ličnosti među psihopatskom i kontrolnom populacijom putem različitih mernih instrumenata. Takođe, veličina uzorka je bila mala što je značajno moglo da utiče na varijansu rezultata.

Međutim, pored analize samog rada, prethodni KSL je podstakao podmladak Instituta da diskutuje o važnim elementima naučno – istraživačkog rada uopšte, poput pitanja veličine efekta, standardizacije, dihotomizacije numeričkih varijabli, kao i o značaju fenomenologije i pravilne terminologije u naučnim radovima. Ideja kritičkog sagledavanja literature je da stimuliše razvoj kritičkog razmišljanja, kako u naučnom okviru, tako i u kliničkom radu mlađih lekara, te stvara uslov za bolji rad psihijatrijske prakse u celini.

U pravcu daljeg napretka te ideje će se održati sledeći KSL u Crvenoj sali Instituta za mentalno zdravlje, 01.02.2023. godine, kada će specijalizant Tea Trajkovski predstaviti rad -[Coached Mobile App Platform for the Treatment of Depression and Anxiety Among Primary Care Patients](#). Kao i ranije, vrata će biti otvorena za sve zainteresovane iz Instituta za mentalno zdravlje i šire.



INSTITUTA ZA MENTALNO
ZDRAVLJE

NOVOSTI IZ SVETA



ODOBREN JE NOVI LEK ZA ALCHAJMEROVU BOLEST - LEKANEMAB

Američka agencija za hranu i lekove (FDA) 6. januara 2023. godine po ubrzanom postupku je odobrila lekanemab (*Leqembi*) - novi lek namenjen pacijentima sa blagom formom Alchajmerove bolesti (AB) i blagim kognitivnim poremećajem koji su razvili japanska farmaceutska kompanija *Eisai* i američki *Biogen*. Pomenuta procedura FDA se može primeniti kod ozbiljnih medicinskih stanja za koja postoje posebne potrebe u lečenju i ukoliko lek pokaže efekte na osnovu kojih je razumno pretpostaviti da će imati klinički benefit za pacijente. Naime, radi se o humanizovanim IgG1 monoklonskim antitelima koja se sa visokim afinitetom vezuju za solubilne oligomere beta amiloida (A β) čije se nakupljanje u mozgu prema vodećoj hipotezi (tzv. amiloidna kaskada) smatra jednim od najznačajnijih faktora u etiopatogenezi AB. Ovo je drugi po redu lek odobren za AB, nakon adukanumaba (*Aduhelm*), koji ima za cilj ne samo da kontroliše simptome bolesti (što je bila dosadašnja praksa lečenja), već i da modifikuje njen tok delujući na fundamentalne patofiziološke procese. Uklanjanjem nakupina toksičnog A β iz mozga usporava se progresija procesa neurodegeneracije, što bi moglo predstavljati značajan napredak u borbi za efikasnije lečenje AB.

Odluka da lekanemab bude odobren doneta je na osnovu nalaza dvostruko slepe randomizovane kontrolisane studije koja je uključila ukupno 1795 ispitanika sa ranim oblikom AB i dokazanim nakupljanjem A β (PET ili ispitivanje likvora), od kojih je polovina intravenski dobijala lekanemab (10mg/kg telesne težine na dve nedelje), a polovina pla-

cebo tokom perioda od 18 meseci. Rezultati su publikovani krajem 2022. u vodećem svetskom časopisu *New England Journal of Medicine* i pokazali su da lekanemab u poređenju sa placeboom umereno smanjuje akumulaciju A β (razlika na Centiloid skali -59.1, 95% CI -62.6/-55.6) i usporava kognitivni i funkcionalni pad pacijenata (mereno skalom *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB)* redukcija deterioracije za 27% kod eksperimentalne grupe u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo, apsolutna razlika od 0.45 poena, promena u odnosu na početnu tačku 1.21 kod lekanemaba naspram 1.66 kod placeba, $p < 0.001$). Takođe je pokazano i da je njegova primena povezana sa određenim neželjenim efektima koji su uglavnom bili blagi i nisu zahtevali prekid tretmana. Reakcije povezane sa infuzijom uočene su kod 26.4% ispitanika, dok su kod 12.6% njih uočene neuroimaging abnormalnosti A β sa pratećim edemom ili efuzijom (većina ovih slučajeva bila je asimptomatska i otkrivena je slučajno) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoaz2212948>.

Kompanija *Eisai* je najavila podnošenje zahteva za odobrenje lekanemaba u Japanu i Evropskoj uniji do kraja marta tekuće godine, a nastavak ispitivanja njegove efikasnosti i bezbednosti je u toku kako bi se pribavili pouzdani podaci za duži period primene.

REFERENCE

- Baker, M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature* 533, 452–454 (2016). <https://doi.org/10.1038/533452a>
- Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017. 16(2):163-180. doi: 10.1002/wps.20420.
- Maric NP, Andric Petrovic S, Russo M, et al. Maintenance Therapy of Psychosis Spectrum Disorders in a Real-World Setting: Antipsychotics Prescription Patterns and Long-Term Benzodiazepine Use. *Front Psychiatry*. 2022. 7;13:796719. doi: 10.3389/fpsy.2022.796719
- Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry*. 2016.15(2):103-11. doi: 10.1002/wps.20311.
- Pirkis J, John A, Shin S, et al. Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *Lancet Psychiatry*. 2021 Jul;8(7):579-588. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00091-2.
- Reger MA, Stanley IH, Joiner TE. Suicide Mortality and Coronavirus Disease 2019-A Perfect Storm? *JAMA Psychiatry*. 2020.1;77(11):1093-1094. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1060.
- Rijnders RJP, Dykstra AH, Terburg D, Kempe MM, van Honk J. Sniffing submissiveness? Oxytocin administration in severe psychopathy. *Psychoneuroendocrinology*. 2021.;131:105330. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105330.
- Taquet M, Sillett R, Zhu L, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry*. 2022. 9(10):815-827. doi: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.
- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023; 388(1): 9-21. doi: 10.1056/NEJ-Moa2212948.

Institut za mentalno zdravlje,
Milana Kašanina 3, 11000 Beograd;
Tel.: +381 11 3307500;
Web: www.imh.org.rs

Uredništvo:

Nađa P. Marić i Radna grupa
Univerzitetskih nastavnika IMZ;

Pomoćnici uredništva:

Milutin Kostić, Sanja Andrić-Petrović,
Ivan Ristić i Petar Vuković

Tehnička obrada:

Dosije studio, Beograd

Pratite stranicu Sci - publikacija zaposlenih
na Institutu:

<https://imh.org.rs/page.php?id=52>

**JAVITE NAM SE DA RAZGOVARAMO
O VAŠIM REZULTATIMA!**