

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

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број: IV-03-340/20 од 11.05.2016.године, именована је Комисија за оцену научне заснованости теме под називом **"Фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику и исход акутне интоксикације бензодиазепинима код особа старије животне доби"** и испуњености услова кандидата **Наташе Перковић Вукчевић**, у следећем саставу:

1. Проф. др Наташа Ђорђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. Проф. др Јасмина Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. Доц. др Весна Мијатовић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

**2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

**2.1 Кратка биографија кандидата**

Наташа Перковић Вукчевић рођена је 06.08. 1967. године у Врњачкој Бањи где је завршила основну и средњу школу. Медицински факултет у Београду уписала је 1986/87 године, а дипломирала је октобра 1992. године са просечном оценом 8,82 и тиме стекла звање доктора медицине.

Обавила је општи лекарски стаж и запослила се у Служби хитне помоћи у Дому здравља Врњачка Бања где је радила до октобра 2000. године. Специјализацију из интерне медицине завршила је у Војномедицинској академији, а завршни испит је положила 27.01. 2005.године са одличном оценом. Од тада је запослена у Клиници за ургентну и клиничку токсикологију Националног центра за контролу тровања, где је обавила и ужу специјализацију из клиничке токсикологије и положила субспецијалистички испит 17.05.2011. године са одличном оценом. Током 2008. године провела је месец дана на стручном усавршавању у Паризу, у Токсиколошко-реаниматолошкој јединици болнице Ларибозијер.

Академске докторске студије- изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2011/2012.године. Усмени докторски испит положила је у јулу 2013. године са оценом 10. Ангажована је у настави на Медицинском факултету ВМА, на предмету - Клиничка токсикологија, као сарадник у настави од 2013.године. Секретар је Комисије за лекове ВМА од 2009.године. Аутор је и коаутор већег броја радова у домаћим и међународним часописима.

## **2.2.Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације**

### **Наслов:**

Фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику и исход акутне интоксикације бензодиазепинима код особа старије животне доби

### **Предмет:**

Ова студија ће се бавити испитивањем утицаја старосне доби на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику, ток и намеру самотровања код пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима хоспитализованих на Клиници за ургентну и клиничку токсикологију Војномедицинске академије у Београду.

### **Хипотезе:**

Код старијих пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима у поређењу са млађим: 1) елиминација бензодиазепина је спорија, 2) клиничка слика је тежа, 3) потреба за применом антидота је већа, 4) компликације током хоспитализације су чешће, 5) стопа леталитета је већа, 6) чешћи је покушај суицида.

## **2.3.Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат Наташа Перковић Вукчевић је као први аутор објавила два рада у целини у научном часопису са рецензијом, чиме је испунила услове за пријаву докторске тезе.

1. **Perković Vukčević N, Babić G, Šegrt Z, Vuković Ercegović G, Šegrt Z, Janković S, Aćimović Lj.** Severe acute caffeine poisoning due to intradermal injections: mesotherapy hazard. *Vojnosanit pregl* 2012; 69(8): 707-13.
2. **Perković Vukčević N, Vuković Ercegović G, Šegrt Z, Đorđević S, Jović Stošić J.** Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(3): 234–238.

## **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Бензодиазепини су лекови из групе седативно-хипнотичких агенаса који се широко прописују у бројним индикацијама укључујући третман анксиозности, несанице, фобија, паничних поремећаја и слично. Према подацима Америчке асоцијације центара за

контролу тровања, акутна тровања седативно-хипнотичким лековима су већ дужи низ година међу пет најчешћих. У земљама Европске уније и у нашој земљи бензодиазепини су, такође, на првом месту као етиолошки чиниоци самотровања. У бројним истраживањима је показано да је старија популација осетљивија на деловање бензодиазепина. Претпоставља се да су за то одговорне промене у организму које прате процес старења, укључујући повећање количине масног ткива и субклинички поремећај функције јетре и бубрега. Темелј терапије акутних тровања бензодиазепинима подразумева супортивну терапију, уз мере опреза везане за проходност дисајних путева, дисање и кардициркулаторни статус. У тровањима која се манифестују дубљим поремећајима стања свести индикована је примена флумазенила.

Иако је леталитет у тровањима бензодиазепинима мали, стопа смртности код пацијената старијих од 65 година је два пута већа него код млађе популације. Социјална изолација, депресија, рана појава деменције, тешке хроничне болести и сиромаштво су фактори ризика који повећавају учесталост покушаја самотровања код старије популације. Подаци показују да са порастом броја хроничних болести расте и ризик од суицида. Најчешће болести које се повезују са самотровањем и суицидом су малигне болести, неуролошки поремећаји, тешка оштећења вида, исхемијска болест срца и хроничне плућне болести.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

Циљ ове студије је испитивање утицаја старосне доби на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику, ток и намеру самотровања код пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима.

Значај студије огледа се у доприносу адекватнијем третману отрованих бензодиазепинима, смањењу трошкова лечења и смањењу стопе морталитета код отрованих.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Постоје бројне студије у којима се разматра фармакокинетика и фармакодинамика терапијских доза бензодиазепина код старих. Тако на пример, у студији која је користила фармакокинетски модел, базиран на физиолошким параметрима уз примену екстраполације у *in vivo/in vitro* условима, показано је смањење метаболичког клиренса лекова, укључујући мидазолам, са порастом животне доби. Испитивање фармакокинетике бромазепама на здравим добровољцима подељеним у групу млађих и старијих од 60 који су добијали појединачну дозу од 6 mg је показало да је код старијих значајно већа максимално постигнута концентрација лека у серуму, уз мањи волумен дистрибуције, снижен клиренс и повећану слободну фракцију у серуму.

Наведена испитивања указују да код старијих особа долази до промена у фармакокинетици бензодиазепина при терапијским дозама. Како је елиминација бензодиазепина код старих успорена, може се очекивати да ће у акутним тровањима, тј. при примени супратерапијских доза, клиничка слика бити тежа, са чешћим компликацијама и већим леталитетом. Међутим, у доступној литератури нема студија које би то могле и да потврде.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Планирано истраживање представља клиничку опсервациону кохортну студију.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

У студију ће бити укључени пацијенти са акутним тровањем бензодиазепинима, код којих је испољена клиничка слика и/или детектована токсична концентрација бензодиазепина у крви. Испитаници ће бити подељени према животној доби у три групе:  $\leq 40$  година, 41-64 година, и  $\geq 65$  година.

### **2.7.3. Узорковање**

У испитивање ће бити укључени пацијенти који ће бити хоспитализовани у Клиници за токсикологију ВМА у периоду од 2016-2017.

Критеријуми за укључивање биће: а) хоспитализација због акутне интоксикације искључиво бензодиазепинима (детектована токсична концентрација бензодиазепина у крви и/или испољена клиничка слика акутне интоксикације бензодиазепинима), б) старост 18 или више година, в) потписан информисани пристанак, г) способност да разумеју клиничко испитивање и да се придржавају одговорности које се од њих очекују током спровођења испитивања.

Критеријуми за неукључивање биће: а) детектоване токсичне концентрације бензодиазепине у крви, али уз присуство других лекова и/или алкохола, б) поремећај свести друге етиологије, в) труднице и дојиље, г) теже оштећење бубрега (хронична бубрежна инсуфицијенција) и/или јетре (цироза, хепатитис).

Критеријуми за искључивање биће: а) непридржавање протокола испитивања, б) настанак компликација тј. здравствених проблема.

### **2.7.4. Варијабле које се мере у студији**

Параметри објективног статуса (стање свести, витални параметри – артеријски притисак, срчана фреквенца, сатурација кисеоником), токсиколошке анализе (одређивање концентрације лекова у крви) и биохемијске анализе (гликемија, уреа, креатинин,

електролити, серумске трансминазе, билирубин, укупни протеини и албумини и комплетна крвна слика) биће опсервирани на пријему и након 24 и 48 сати. Гасови артеријске крви биће рађени селективно, код пацијената са хипосатурацијом или манифестном респираторном инсуфицијенцијом.

Токсиколошке анализе ће се радити у Одељењу за токсиколошку хемију Центра за контролу тровања. Одређивање концентрације бензодиазепина и њихових активних метаболита, на пријему, после 24 и 48 сати, вршиће се методом течне хроматографије са УВ скенирајућим детектором. Процена функције јетре ће се вршити на основу биохемијских анализа, мерења ензимске активности аспартат аминотрансферазе, аланин аминотрансферазе, као и на основу вредности укупних протеина и албумина.

Независне варијабле које ће се пратити у студији су: пол, животно доба, природа тровања, врста и количина унетог агенса, време протекло од ингестије или паренетралне апликације агенса до пријема, концентрација бензодиазепина, претходно психијатријско обољење, придружене болести, хронична терапија.

Зависне варијабле које ће се пратити у студији су: витални параметри (артеријски притисак, пулс, број респирација, сатурација кисеоником, телесна температура), стање свести према Глазгов кома скали, присуство компликација, процена тежине тровања у складу са Poisoning Severity Score-ом, исход лечења, трајање хоспитализације.

Збуњујуће варијабле које ће се пратити у студији су: примењена трапија (флумазенил, антибиотици, инотропна стимулација), разлог интубације, трајање респираторне подршке, бубрежна и јетрина функција.

### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Полазећи од претпоставке Polasek et al. (1) да ће очекивана разлика између старосних група (посебно између најмлађе и најстарије категорије болесника) бити око 20-30%, за снагу студије од 80% и вероватноћу грешке првог типа од 0,05, минималан потребан број испитаника у свакој групи процењен је на 53, односно укупно 159. Анализа је извршена уз помоћ комерцијално доступног програма GPower 3.1.

1. Polasek TM, Patel F, Jensen BP, Sorich MJ, Wiese MD; Doogue MP. Predicted metabolic drug clearance with increasing adult age. Br J Clin Pharmacol 2012; 75(4):1019-28.

### **2.7.6. Статистичка анализа**

Статистичка анализа података биће извршена помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics 18. Статистички значајна разлика процењивана је на минималном нивоу  $p < 0,05$ .

У случају континуираних варијабли, подаци ће бити приказани као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација (SD). Провера нормалности дистрибуције података вршиће се применом Колмогоров-Смирнов теста. У зависности од резултата овог теста, статистичка значајност унутар група биће проверавана применом ANOVA теста за понављана мерења или алтернативно Фриедмановим тестом. За процену значајности разлика између група користиће се ANOVA у 1 правцу или алтернативно Крускал-Валис тест.

Поједине варијабле биће представљене у виду фреквенција појединих обележја (категирија) а статистичка значајност разлика утврдиће се применом  $\chi^2$  теста. Јачина повезаности (корелације) појединих параметара биће утврђена употребом Пеарсонове или Спирманове корелационе анализе. Утицај независних предиктора на регистроване концентрације бензодиазепина у крви биће процењиван применом мултипле регресионе анализе.

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се да студија покаже да је код старијих пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима у поређењу са млађим пацијентима елиминација бензодиазепина из организма буде спорија, одржавање њихових токсичних концентрација у крви дуже, клиничка слика акутне интоксикације бензодиазепинима тежа са већом потребом за применом специфичног антидота флумазенила, да су компликације током хоспитализације чешће, да је стопа леталитета већа и да је покушај суицида као намера самогровања више заступљен. Резултати ове студије би требало да допринесу адекватнијем третману отрованих бензодиазепинима, смањењу трошкова лечења, као и смањењу стопе морталитета код отрованих.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације**

У бројним истраживањима је показано да је старија популација осетљивија на деловање бензодиазепина у поређењу са млађим испитаницима. Претпоставља се да су за ову повећану осетљивост старије популације на бензодиазепине одговорне промене у организму, које прате процес старења.

Циљ ове студије је да се испита утицај старосне доби на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику, ток и намеру самогровања код пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима хоспитализованих на Клиници за ургентну и клиничку токсикологију ВМА.

У планираној клиничкој опсервационој кохортној студији, ће бити укључени пацијенти са акутним тровањем бензодиазепинима који ће бити хоспитализовани на Клиници за ургентну и клиничку токсикологију ВМА у периоду од 2016-2017. године, код којих су поред испољене клиничке слике детектоване и токсичне концентрације

бензодиазепина у крви. Код пацијената укључених у студију биће праћене следеће варијабле: пол, животна доб, природа тровања, врста и количина унетог агенса, време протекло од ингестије до пријема, клинички параметри на пријему, а потом на 24 и 48 сати, праћење концентрација бензодиазепина, примењена терапија, процена бубрежне функције, процена јетрине функције, присуство компликација, процена тежине тровања, лична здравствена анамнеза, исход лечења. Добијени подаци ће бити обрађени применом одговарајућих статистичких тестова и програма.

Очекује се да код пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима старијим од 65 година у поређењу са пацијентима са акутном интоксикацијом бензодиазепинима млађим од 65 година елиминација бензодиазепина из организма буде спорија, одржавање њихових токсичних концентрација у крви дуже, клиничка слика акутне интоксикације бензодиазепинима буде тежа са већом потребом за применом специфичног антидота флумазенила, да су компликације током хоспитализације чешће, да је стопа леталитета већа и да је суицид као намера самотровања више заступљен.

Резултати ове студије би требало да допринесу адекватнијем третману отрованих бензодиазепинима, смањењу трошкова лечења, као и смањењу стопе морталитета код отрованих.

### **3. Предлог ментора**

**Проф. др сци. мед. Јасмина Јовић Стошић**, специјалиста интерне медицине - клинички токсиколог, редовни професор на Катедри за ургентну, клиничку и аналитичку токсикологију и фармакологију Војномедицинске академије у Београду. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### **3.1. Компетентност ментора (навести радове предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације)**

1. **Jović-Stošić J**, Putić V, Živanović D, Mladenov M, Brajković G, Djordjević S. Failure of intravenous lipid emulsion in treatment of cardiotoxicity caused by mixed overdose including dihydropyridine calcium channel blockers. *Vojnosanit pregl* 2016; 73(1): 88-91.
2. **Jović-Stošić J**, Putić V, Perković-Vukčević N, B Gordana, Đorđević S, Šegrt Z. Intravenous lipid emulsion in treatment of cardiocirculatory disturbances caused by glyphosate-surfactant herbicide poisoning. *Vojnosanit pregl* 2016; 73(4): 390-392.
3. Putić V, **Jovic-Stosic J**. Intravenous fat emulsion in clinical practice: nutrient and antidote. *Vojnosanit pregl* 2015; 72(3): 274-279.

4. Jankovic S, **Jovic-Stosic J**, Vucinic S, Perkovic-Vukcevic N, Vukovic-Ercegovic G. Causes of rhabdomyolysis in acute poisoning. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(11): 1039-35.
5. **Jovic-Stosic J**, Gligic B, Putic V, Brajkovic G, Spasic R. Severe propranolol and ethanol overdose with wide complex tachycardia treated with intravenous lipid emulsion: A case report. *Clin Toxicol* 2011; 49 (5): 426-430.
6. Ćirić B, Jandrić D, Kilibarda V, **Jović-Stošić J**, Dragojević-Simić V, Vučinić S. Simultano određivanje amoksicilina i klavulonske kiseline u humanoj plazmi metodom tečne hromatografije sa elektrosprej jonizacijom i masenom spektrometrijom (UPLC/MS). *Vonosanit Pregl* 2010; 67(11): 887-93.
7. **Jovic-Stosic J**, Babic G, Todorovic V. Fatal diquat intoxication. *Vojnosan Pregl* 2009; 66 (6): 477-81.
8. Šegrt Z, Đorđević S, Jačević V, Kilibarda V, Vučinić S, **Jović-Stošić J**, et al. Farmakodinamski i farmakokinetički efekti primene flumazenila i aminofilina kod pacova akutno otrovanih diazepamom. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(2):141-48.
9. Potrebić O, **Jovic-Stosic J**, Vucinic S, Tadic J, Radulac M. Acute glyphosate-surfactant poisoning with neurological sequels and fatal outcome. *Vojnosan Pregl* 2009; 66 (9): 758-62.
10. **Jovic-Stosic J**, Jovasevic-Stojanovic M. Potential pathophysiological mechanisms of ultrafine particles effects in humans *CI&CEQ* 2008; 14(1): 47-49.
11. **Jović-Stošić J**, Šegrt Z, Kilibarda V, Jovanović D. Centar za kontrolu trovanja VMA-organizacijska struktura i aktivnosti u desetogodišnjem periodu. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64: 793-796.
12. Jovanovic D, Kilibarda, V, Đorđević, S, Jovanović, M, **Jović-Stošić, J**, Srnić, D et al. Bioequivalence testing of a new tablet formulation of generic fluoxetine . *Eur J Drug Metab Ph* 2006; 31(1):35-40.



#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа област: Фармакологија и токсикологија

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. Проф. др Наташа Ђорђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. Проф. др Јасмина Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. Доц. др Весна Мијатовић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

### **Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др мед. Наташа Перковић Вукчевић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од великог научног и практичног значаја у циљу побољшања исхода лечења акутних интоксикација бензодиазепинима код особа старије животне доби.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Наташе Перковић Вукчевић под називом "Фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику и исход акутне интоксикације бензодиазепинима код особа старије животне доби" и одобри њену израду.

### **ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ**

1. **Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник

.....

2. **Проф. др Јасмина Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

.....

3. **Доц. др Весна Мијатовић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

.....

У Крагујевцу, ..... године