

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-2508/3-3 од 6.4.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Весне Стојановић Марјановић, под називом:

**„АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ ДОПРИНОСЕ НАСТАНКУ КОМПЛИКАЦИЈА У
АКУТНИМ ТРОВАЊИМА БЕНЗОДИАЗЕПИНИМА ”**

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. проф. др Драган Миловановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
- 3. проф. др Зоран Тодоровић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

2.1 Кратка биографија кандидата

Весна Стојановић Марјановић рођена је 2.6.1965. године у Крагујевцу. Основну и средњу медицинску школу је завршила у Крагујевцу. Медицински факултет у Београду – одељење у Крагујевцу, уписала је школске 1984/85 године, а дипломирала 25. априла 1990. године са просечном оценом 8,46 и тиме стекла звање доктора медицине. Обавила је општи лекарски стаж и положила стручни испит. Специјализацију интерне медицине завршила је 27. јануара 1999. године, а ужу специјализацију из клиничке токсикологије 29.9.2000 године у Националном центру за контролу тровања Војно медицинске академије у Београду. Академске докторске студије-изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2005/06. године. Усмени докторски испит положила је са оценом десет 20.11.2008. године. Стално је запослена у Центру за ургентну медицину Клиничког центра Крагујевац као интерниста клинички токсиколог на радном месту шефа одсека клиничке токсикологије. Такође је ангажована у настави као инструктор ургентне и пропедевтике интерне медицине на Медицинском факултету у Крагујевцу.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ ДОПРИНОСЕ НАСТАНКУ КОМПЛИКАЦИЈА У АКУТНИМ ТРОВАЊИМА БЕНЗОДИАЗЕПИНИМА”

Предмет: Ова студија ће се бавити утврђивањем значајних фактора ризика за развој компликација међу болничким пацијентима са акутним тровањем бензодиазепинима, одређивањем релативног значаја појединих фактора ризика и утврђивањем предлога мера за спречавање настанка наведених компликација.

Хипотезе:

- Компликације су чешће код пацијената код којих је време протекло од момента ингестије лекова до момента јављања лекару дуже;
- Компликације су чешће код старијих особа;
- Компликације су чешће код особа са придруженим болестима

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио два рада у целини у домаћим часописима са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- **Стојановић Марјановић В.**, Чокановић В. A case of severe verapamil intoxication Ser J Exp Clin Res 2010; 11(1):33-36. **M52 – 1.5 поена**
- **Стојановић Марјановић В.**, Чокановић В. Фатално тровање креозаном Рационална терапија 2009; 1 (2): 54-55. (**Часопис са рецензијом – није категорисан**)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Акутна тровања лековима су најбројнија, и то лековима из групе бензодиазепина. У широкој су употреби, лако доступни пацијентима, што представља разлог њихове честе употребе као средства за самотровање. Како би се предупредио развој компликација треба истражити утицај других фактора на њихов настанак: старост, пол, коморбидитети, унета доза лека, врста бензодиазепина, коингестија других лекова, алкохола или наркотика, храна, време узимања лека до момента првог клиничког прегледа. То би скратило период хоспитализације, трошкове лечења и смањило одсуство појединца са посла и допринело бржем враћању у друштво.

У акутним тровањима бензодиазепинима симптоми и знаци су резултат седативног деловања на ЦНС. Настаје инхибиција пресинаптичке трансмисије стимулацијом инхибиторног неуротрансмитера, ГАБА-е. Истовремено ослобођена ГАБА изазива хиперполаризацију постсинаптичке мембране повећавајући пропустљивост за јон хлора, на тај начин бензодиазепини повећавају ниво ГАБА-е у мозгу, што је њихово примарно деловање у мозгу.

Најчешћи знаци тровања бензодиазепинима су:

а) неуропсихијатријски: поремећај свести, атаксија, дизартрија, хипотонија, хипо и арефлексија, нистагмус.

б) кардиоциркулаторни поремећаји, хипотензија, бардикардија, ЕКГ-поремећаји (АВ блокови, интервентрикуларне сметње спровођења).

ц) депресија респираторног центра (уколико се ови лекови комбинују са другим лековима или алкохолком)

У лечењу ових тровања примењује се неспецифичне мере и поступци као и код свих пероралних тровања, а постоји и специфичан антидот флумазенил (Анехате®). Њега треба давати само код дубоких поремећаја стања свести (кома) и депресије дисања 0,5 мг и.в. по посебном протоколу.

Статистике у В. Британији показују да је 3.8% свих смрти због тровања узроковано узимањем бензодиазепина као јединих лекова. Међутим у комбинацији са алкохолком, опијатима и трицикличним антидепресивима израженија је њихова токсичност. Старији су осетљивији. Испоставило се да је алпразолам најтоксичнији код предозирања у поређењу са другим бензодиазепинима.

Претрагом медицинских база може се пронаћи 14 објављених случајева тровања алпразоламом, од којих је 5 имало смртни исход, а у два од ових алпразолам је ингестиран самостално. Ово се може узети као потенцијално значајно јер се тровања бензодиазепинима обично сматрају безазленим. Подаци Америчке асоцијације центара за контролу тровања 1992-2001. године показала је да је алпразоламом изазвано 34 самотровања са фаталним исходом насупрот 30 фаталних исхода након самотровања диазепамом. У студијама у Великој Британији индекс фаталне токсичности (број смрти на милион прописаних лекова) за алпразолам је 5.9 насупрот 4.0 за диазепам. Скорије истраживање на Новом Зеланду показало је да је степен смртних исхода на милион прописаних алпразолама 38.1 у поређењу са 5.3 за седативе/хипнотике као групу. Ово сугерише да су самотровања алпразоламом токсичнија него другим бензодиазепинима. Међутим, подаци британске студије из 1993. године су другачији, темазепам је имао висок број смрти на милион прескрипција (11.9, насупрот 5.9 за групу бензодиазепина) узетих са или без алкохола.

Истраживања других заснована на степену прописивања и злоупотребе лекова сугеришу да флунизепам може бити значајно токсичнији приликом злоупотребе него други бензодиазепини.

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

Циљеви. Циљ ове студије је да међу болничким пацијентима са акутним тровањима бензодиазепинима прецизно утврди значајне факторе ризика за развој компликација (како оне који су до сада познати, тако и евентуалне нове факторе), као и да процени њихов релативни значај и могућности утицаја на факторе ризика ради превенције компликација.

Значај. Значај ове студије је у испитивању утицаја до сада непознатих фактора ризика за појаву компликација код тровања бензодиазепинима. Ово је група лекова која се широко користи у пракси, лако је доступна, па су тровања честа. Резултати ове студије би допринели адекватнијем третману отрованих бензодиазепинима и смањили морбидитет и морталитет у овим тровањима.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Ретроспективна 14-годишња студија спроведена ради процене учесталости и клиничких карактеристика тровања бензодиазепинима закључила је да пацијенти са тровањем бензодиазепинима имају мали хоспитални морталитет, али акутни соматски ризик није занемарљив. На ове пацијенте се утроши знатан део средстава у УЦ и ЈИЛ-у. Учешће тровања бензодиазепинима у укупном броју тровања лековима годишње показује растући тренд током последњих година, на њих отпада скоро трећина свих случајева. Забележена су 702 случаја тровања бензодиазепинима, који су у 144 случаја унети сами, у 200 у комбинацији са алкохолом, а 358 у комбинацији са другим лековима. У 56% случајева пацијенти су имали знаке тешке депресије ЦНС-а на пријему. Оротрахеална интубација је спроведена у 47%, у 18% примењена вештачка вентилација. Компликације су забележене у 69 од 702 случаја (9.8%). Пет случајева је имало смртни исход. Већина студија описује појаву компликација тровања бензодиазепинима, али се не упушта у факторе који доприносе њиховом настанку, нити у начине њихове превенције.

2.7 Методе истраживања

Врста студије. Изабрана је врста студије „кејс-контрол“, односно „случај-контрола“ због релативно малог броја случајева акутних тровања бензодиазепинима, као и због временске ограничености студије (једна година докторских студија).

Популација која се истражује. Популација из које ће се узимати и случајеви и контроле су пацијенти који су током године истраживања збринуте због акутног тровања бензодиазепинима у Центру за ургентну медицину КЦ „Крагујевац“ који покрива територију целог региона.

Случајеви ће бити пацијенти који су након тровања развили компликације због којих су морали бити примљени у интензивну негу.

Контроле ће бити пацијенти који су у последњих годину дана имали акутно тровање бензодиазепинима, а нису развили неку од компликација.

За сваки случај биће изабране по две контроле, које су усклађене са случајем по старости, полу и коморбидитетима.

Узорковање. Студија ће бити спроведена у периоду од годину дана (од 01.09.2009. до 01.09.2010.) у Центру за ургентну медицину КЦ „Крагујевац“, тако да ће у студију бити укључени сви случајеви пацијената са акутним тровањем које су у последњих годину дана збринуте. За сваки случај биће идентификоване сви пацијенти сличне старости (± 1 година), пола и коморбидитета. Од контролних пацијената који су усклађене са одговарајућим случајем биће изабрана по два, уз помоћ таблица случајних бројева.

Критеријуми за искључивање: пацијенти који су попили 1-2 таблете, пацијенти који се јављају на преглед 3 и више дана након ингестије.

Варијабле које се мере у студији

а. Основне карактеристике пацијента– животна доб, пол, придружене болести, БМИ, претходна терапија бензодиазепинима и другим лековима, утврђује се на основу анамнезе, хетероанамнезе и увидом у пропратну документацију.

б. Врста и количина унетог токсичног агенса-одређује се на основу разговора са пацијентом и особама у пратњи, као и увидом у донету испражњену амбалажу, кутије и фиоле лека.

в. Време од ингестије до процене клиничких параметара- одређује се на основу разговора са пацијентом и особама у пратњи,

г. Клинички параметри на пријему и затим на свака два сата до нормализације који ће укључивати:

1. пулс
2. артеријски крви притисак
3. број респирација у минути
4. телесна температура
5. диуреза
6. сатурација крви кисеоником-праћена пулсним оксиметром

д. Стање свести на основу Глазгов кома скале-

ђ. Основни биохемијски профил (комплетна крвна слика, гликемија, уреа, креатинин, јонограм, АЛТ, АСТ)

е. Праћење концентрације бензодиазепина и њихових активних метаболита у крви, на пријему, после 24 часа и евентуално после 36 часова.

ж. Радиографија плућа и срца на пријему и даље по потреби у случају развоја запаљења плућа, аспирације у плућа.

з. Електрокардиографски запис

и. Појава компликација:

1. акутна респираторна инсуфицијенција са потребом за механичку вентилацију
2. пнеумонија аспирациона или болничка
3. уринарна инфекција
4. сепса

ј. Трајање хоспиталног лечења

к. Индекс телесне масе (телесна тежина и висина). Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.

л. Пушење (више од 5 цигарета дневно у последњих годину дана). Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијенткиње.

љ. Уношење алкохола - навести врсту, количину и учесталост. Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијенткиње.

м. Значајан коморбидитет. Ова варијабла се утврђује на основу анамнезе и хетероподатака (инсуфицијенција бубрега и јетре, шећерна болест и друга ендокрина обољења, кардиоваскуларна обољења)

н. Старост пацијента у годинама

њ. Постојање стресогеног догађаја у последњих годину дана (развод, губитак блиске особе из првог реда сродства, губитак посла или промена места боравка – град). Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.

о. Значајна комедикација у последњих годину дана. Навести хроничну терапију, врсту лека, дозу, трајање терапије.

п. Степен образовања. Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.

р. Месечни приходи пацијента. Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.

с. Уношење кафе – дневна количина, колико дуго. Ова варијабла се утврђује анкетирањем пацијента.

Снага студије и величина узорка. Величину група одређујемо на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и минималне разлике у вредностима посматраних варијабли од 30% (за категоријска обележја), при чему је учесталост одређене вредности категоријске варијабле у контролној групи 20%. Уз такве параметре, потребно је **укупно 88 пацијената у обе групе**. Пацијенти ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1:2 (на сваког пацијента који спада у групу случајева долази још два пацијента који су контроле).

Статистичка обрада података. Значајност разлике између две групе у учесталости (процентуалној заступљености) опсервираних категоријских варијабли биће утврђене Хи квадрат тестом независности. Разлике између две групе у средњим вредностима континуалних варијабли утврдиће Студентов Т-тест за независне узорке. Јачина повезаности независних варијабли (узрока) и опсервираних категоријских варијабли (исхода) утврдиће се анализом бинарне логистичке регресије. Резултати ће бити приказани као корговани одс ратио за почетне разлике. Резултати ће се сматрати значајним ако је p мање од 0,05.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова докторска теза ће имати следеће очекиване резултате :

- утврђивање до сада непознатих фактора ризика за настанак компликација акутних тровања бензодиазепинима;
- утврђивање релативног значаја појединих фактора ризика за настанак компликација акутних тровања бензодиазепинима;
- предлоге превентивних мера које доприносе смањењу вероватноће појаве компликација акутних тровања бензодиазепинима.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Акутна тровања представљају озбиљан медицински и социјални проблем због учесталости, тежине клиничке слике, модалитета лечења, компликација, секвела и смртности. Циљ студије је утврђивање значајних фактора ризика за развој компликација међу болничким пацијентима са акутним тровањем бензодиазепинима.

Студија ће бити опсервациона, типа „случај-контрола“ због релативно малог броја случајева акутних тровања бензодиазепинима, као и због временске ограничености студије. Популација из које ће се узимати и случајеви и контроле су пацијенти који су током једне године истраживања збринути због акутног тровања бензодиазепинима у Центру за ургентну медицину КЦ „Крагујевац“ који покрива територију целог региона. Случајеви ће бити пацијенти који су након тровања развили компликације због којих су морали бити примљени у интензивну негу. Контроле ће бити пацијенти који су у последњих годину дана имали акутно тровање бензодиазепинима, а нису развили неку

од компликација. За сваки случај биће изабране по две контроле, које су усклађене са случајем по старости, полу и коморбидитетима. У студији ће се регистровати: основне карактеристике пацијента, време од ингестије до процене клиничких параметара, клинички параметри на пријему, стање свести на основу Глазгов кома скале, основни биохемијски профил, праћење концентрације бензодиаземина, радиографија плућа и срца, електрокардиографски запис, појава компликација, трајање хоспиталног лечења, индекс телесне масе, пушење, уношење алкохола, постојање коморбидитета, старост пацијента, постојање стресогеног догађаја, комедикација и степен образовања. На основу жељене снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и минималне разлике у вредностима посматраних варијабли од 30% (за категоријска обележја), при чему је учесталост одређене вредности категоријске варијабле у контролној групи 20%, потребан број пацијената је 88 укупно. Значајност разлике између две групе у учесталости (процентуалној заступљености) опсервираних категоријских варијабли биће утврђене Хи квадрат тестом. Разлике између две групе у средњим вредностима континуалних варијабли утврдиће Студентов Т-тест за независне узорке. Јачина повезаности независних варијабли (узрока) и обсервираних категоријских варијабли (исхода) утврдиће се анализом бинарне логистичке регресије. Резултати ће бити приказани као корговани одс ратио за почетне разлике. Резултати ће се сматрати значајним ако је р мање 0,05. Значај ове студије је у испитивању утицаја неких нових узрока до сада недовољно испитаних на појаву компликација код тровања бензодиазепинима. Резултати ове студије би допринели адекватнијем третману отрованих бензодиазепинима и смањили морбидитет и морталитет у овим тровањима.

2.10 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област токсикологија.

2.11 Научна област чланова комисије

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. проф. др Драган Миловановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
- 3. проф. др Зоран Тодоровић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др Весна Стојановић Марјановић 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 испитују фактори ризика за настанак компликација акутних тровања бензодиазепинима.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Весне Стојановић Марјановић бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају фактори ризика за настанак компликација акутних тровања бензодиазепинима.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Весне Стојановић Марјановић** под називом „**Анализа фактора који доприносе настанку компликација у акутним тровањима бензодиазепинима**” и одобри њену израду.

проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

проф. др Драган Миловановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

проф. др Зоран Тодоровић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

У Крагујевцу, 18.4.2011.

