

Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu Odboru za doktorske studije

Predmet: Referat komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata mr Karin Vasić

Nastavno-naučno veće Medicinskog fakulteta u Nišu na sednici održanoj 21.12.2010., na osnovu sprovedenog postupka (br. 04-752/09), prihvatilo je izveštaj mentora Prof. dr Zorice Jović, o završenoj doktorskoj disertaciji mr Karin Vasić pod odobrenim naslovom **''Primena antihipertenzivnih lekova i neželjeni efekti kod različitih dobnih grupa''**, i imenovalo sledeće članove komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

- Prof. dr Ljiljana Pejčić, predsednik
- Prof. dr Momir Mikov, član sa MF u Novom Sadu
- Prof. dr Zorica Jović, mentor i član
- Prof.dr Vidojko Đorđević, član
- Prof.dr Marina Deljanin-Ilić, član

Komisija posle detaljnog pregleda doktorske disertacije, podnosi sledeći

REFERAT

I Lični podaci

Vasić dr Karin, kandidat za izradu doktorske teze, rođena je u Nišu 12.06.1975. godine. Srednju školu 'Queen's College', završila je u Lagosu, Nigerija. Medicinski fakultet u Nišu upisala je 1994. godine a diplomirala 2000. godine sa prosečnom ocenom u toku studija 9,66. U toku studija volontirala je u izvođenju praktične nastave na Institutu za Fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu. Bila je stipendista Fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka Republike Srbije, WUS-Austrije, kao i Fonda za talentovane učenike i studente Skupštine grada Niša.

Po diplomiranju 2000. godine, za najbolji karakterno-radni profil ličnosti u generaciji dodeljena joj je diploma 'Colega Benissimus'.

Radila je kao asistent pripravnik na predmetu Farmakologija sa toksikologijom u periodu od 6 godina. Marta 2006. godine odbranila je magistarsku tezu.

2007. godine položila je specijalistički ispit iz Pedijatrije. U stalnom je radnom odnosu na Klinici za dečije interne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra u Nišu.

Učestvovala je na brojne domaće i međunarodne kongrese. Autor je i koautor više stručnih radova iz oblasti farmakologije, pedijatrije i kardiologije.

Član je Srpskog lekarskog društva, Jugoslovenskog udruženja za ehokardiografiju, i Evropske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju.

II Tehnički opis disertacije

Doktorska disertacija mr Karin Vasić pod naslovom **”Primena antihipertenzivnih lekova i neželjeni efekti kod različitih dobnih grupa”** napisana je na 99 strana i sadrži 43 tabele, 20 grafikona i 177 navoda iz domaće i strane literature koji se tiču istraživanog problema. Teza se sastoji iz poglavlja: 1. Uvod, 2. Ciljevi rada, 3. Radne hipoteze 4. Materijal i metode, 5. Rezultati, 6. Diskusija, 7. Zaključci i 8. Literatura.

III Karakteristike doktorske disertacije

Doktorska disertacija **”Primena antihipertenzivnih lekova i neželjeni efekti kod različitih dobnih grupa”** predstavlja originalan i samostalan naučni rad sa dobro postavljenim ciljevima koji su u skladu sa zadatom temom. Metodologija je detaljno opisana, te se istraživanje može ponoviti.

U **uvodu** naglašavamo da u uslovima otežanog snabdevanja lekovima i nedostatka sredstava za lečenje obolelih, te suženog izbora lekova koji su na raspolaganju, analiza upotrebe lekova za nas ima mnogo širi značaj. Smanjenje ili prekid upotrebe neefikasnih lekova, kao i usmeravanje materijalnih sredstava prema efikasnim lekovima su samo jedna od mogućih koristi koje bi iz ovakvih studija morale proizaći. Studije o upotrebi lekova, koje bi se jedinstvenom metodologijom proučavanja učinile komparabilnim sa drugim sredinama, na prostoru jugoistočne Srbije nisu do sada intenzivno rađene.

Zbog velikog udela u morbiditetu, a naročito u mortalitetu, kardiologija je bila i ostala oblast medicine u kojoj je klinička farmakologija našla najviše prostora za razvoj: od uvođenja novih efikasnih lekova, do afirmacije velikih multicentričkih, internacionalnih kliničkih studija, što iz temelja menja farmakoterapijsku praksu kod velikog broja kardioloških indikacija. Racionalizacija upotrebe lekova u kardiologiji se pokazala lakše ostvarljivom nego u drugim oblastima neracionalne potrošnje (npr. Antibiotici).

Tokom devedesetih godina, publikovani su rezultati brojnih kardiovaskularnih studija što nas je uvelo u eru *“evidence-based cardiovascular medicine”* - kardiovaskularne medicine zasnovane na dokazima koji proističu iz rezultata validnih kliničkih studija. Međutim, poznato je da određene grupacije stanovništva nisu dovoljno ispitane, npr. ženski pol, stariji pacijenti i deca. U pedijatrijskoj populaciji, većina propisanih lekova nisu zvanično ispitani i kao rezultat nisu odobreni za primenu deci. Odluke o lečenju bazirane su na kliničkom iskustvu, rezultatima posmatračkih studija, ili izvođenjem zaključaka iz rezultata adultnih studija. Neadekvatna obaveštenost o efikasnosti i sigurnosti lekova može uskratiti deci potencijalne pozitivne doprinose lečenja, ali ih može i izložiti riziku pojave neželjenih delovanja lekova. Jedan od uslova za racionalnu primenu lekova jeste i poznavanje osnovnih neželjenih dejstava lekova. Svaki lek može izazvati nuspojavu. Neželjeno dejstvo leka je svaka štetna ili nenamerna reakcija na lek primenjen u uobičajenoj dozi i na propisan način.

Ciljevi istraživanja su: ispitivanje trendova primene antihipertenzivnih lekova kod dece u bolničkim uslovima i poređenje dobijenih podataka sa sličnim raspoloživim podacima kod nas, u svetu, kao i sa načelima savremene farmakoterapije; ispitivanje trendova primene antihipertenzivnih lekova u adultnoj populaciji pacijenata u bolničkim uslovima i poređenje dobijenih podataka sa sličnim raspoloživim podacima kod nas, u svetu, i sa načelima savremene farmakoterapije; kao i praćenje učestalosti ispoljavanja neželjenih efekata primene antihipertenzivnih lekova kod posmatranih pacijenata u bolničkim uslovima, uz evidentiranje klinički relevantnih interakcija lekova. Postavljene su 2 radne hipoteze.

Materijal i metode: studija je bila prospektivnog tipa. Praćenje upotrebe antihipertenzivnih lekova i analiza neželjenih reakcija na iste kod bolničkih pacijenata, sprovedena je na Klinici za dečije interne bolesti i na Klinikama za kardiologiju i nefrologiju Interne klinike, Kliničkog centra u Nišu tokom šestomesečnog perioda. Iz apoteka pomenutih klinika dobijeni su podaci o ukupnoj količini izdatih antihipertenzivnih lekova u posmatranom periodu. Podaci o propisanim lekovima, njihovim dozama i trajanju terapije, kao i o vrsti bolesti od koje se pacijent leči dobijeni su sa temperaturnih lista bolničkih pacijenata. Na raspolaganju su nam bile i administrativne službe pomenutih klinika koje su pružile podatke vezane za broj ostvarenih bolesničkih dana, dok je iz istorija bolesti dobijen detaljniji uvid u laboratorijske analize i morbiditetnu sliku lečenih pacijenata na posmatranim klinikama.

Anatomsko-Terapijsko-Hemijska klasifikacija (ATC klasifikacija) ima sedmocifren kod. Prvi broj označava farmakoterapijsku grupu, drugi i treći podgrupu, četvrti i peti dalje raščlanjuju podgrupe, dok se poslednja dva broja odnose na nezaštićeno ime leka. Iz farmakoterapijske grupe C (kardiovaskularni lekovi), u našoj studiji, pratili smo potrošnju sledećih terapijskih grupa: C02-antihipertenzivi u užem smislu; C03-diuretici; C07-beta adrenergički blokatori; C08-blokatori kalcijumskih kanala; C09-ACE inhibitori.

DDD predstavlja statističku jedinicu upotrebe lekova, koja omogućava merenje izloženosti date populacije određenim lekovima ili grupama lekova. Bolničku upotrebu lekova izrazili smo brojem DDD na 100 BD (bolesničkih dana). Broj DDD je u ovom radu izračunat množenjem broja pakovanja određenog leka sa brojem tableta ili ampula u pakovanju i jačine (količina supstance po jednoj jedinici) tableta ili ampula. Dobijeni rezultat se deli sa određenom veličinom DDD za datu farmakoterapijsku grupu po ATC klasifikaciji i zatim sa 100 BD za svaku kliniku posebno. Upotreba lekova je izražavana preko DDD/100 BD, kako bi dobijeni rezultati bili komparabilni.

Za potrebe našeg ispitivanja primenili smo metodu spontanog praćenja nuspojava pri čemu su neželjeni efekti antihipertenzivnih lekova evidentirani na formularu za neželjene reakcije u skladu sa preporukama SZO. Za svaku neželjenu reakciju uzeti su podaci vezani za pacijenta (uzrast, pol, alergija na lekove, dijagnoza na prijemu). Opis neželjene reakcije obuhvata podatke vezane za naziv leka i podgrupu kojoj pripada, datumi kada je započeta i obustavljena primena leka, datum i opis reakcije, kao i ishod reakcije. Dalja analiza registrovanih neželjenih reakcija obuhvatala je određivanje uzročno-posledične veze, klasifikaciju prema ozbiljnosti reakcije i analizu prisustva predisponirajućih faktora.

Svi dobijeni podaci prikazani su tabelarno i grafički i statistički obrađeni pomoću SPSS software package 10. Statistička značajnost uočenih međusobnih razlika određena je pomoću hi kvadrat testa. Statistički značajne razlike među grupama uzete su za vrednosti $P < 0.05$.

Rezultati i diskusija: Upotreba antihipertenzivnih lekova u adultnoj populaciji značajno premašuje potrošnju kod dece. Ovakav nalaz je očekivan imajući u vidu zastupljenost oboljenja kardiovaskularnog sistema u obe populacijske grupe. Analiza upotrebe antihipertenzivnih lekova kod adultnih pacijenata u našoj studiji pokazuje nešto veću potrošnju nego u drugim tercijarnim zdravstvenim ustanovama u našoj zemlji (npr. u Kliničko-bolničkom centru, Kragujevac) i inostranstvu (Opšta bolnica, Nikšić). Ova uočena razlika najverovatnije nije posledica neracionalne upotrebe lekova, već je rezultat činjenice da su u literaturi uglavnom dostupni podaci vezani za vanbolničku upotrebu lekova. ACE inhibitori su predstavljali najpropisivaniju grupu antihipertenziva kod adultnih pacijenata u našoj studiji. Slična potrošnja zabeležena je u razvijenim evropskim zemljama poput Portugalije i u SAD devedesetih godina. Ovakva potrošnja nije u skladu sa međunarodnim preporukama o leku prvog izbora u lečenju arterijske hipertenzije. Razlog ovoj visokoj potrošnji ACE inhibitora nalazimo u činjenici da su oni propisivani pacijentima u druge svrhe

osim u cilju snižavanja povišenog krvnog pritiska. Takođe, prateća patološka stanja pacijenata uticala su na izbor antihipertenzivnog leka. Najčešće propisivan ACE inhibitor kod naših adultnih pacijenata bio je ramipril što je u skladu sa preporukama novijih kliničkih trajala i metaanaliza. Ramipril je najpropisivaniji ACE inhibitor u brojnim zemljama poput Kanade, dok je u Španiji i Meksiku prednost data enalaprilu.

Diuretici su zauzimali drugo mesto u ukupnoj upotrebi antihipertenziva u našoj studiji. Slična potrošnja zabeležena je u razvijenim evropskim zemljama poput Portugalije, Švedske i Češke. Nasuprot, u Španiji, Norveškoj, Severnoj Irskoj i Velsu, potrošnja diuretika je bila na prvom mestu među antihipertenzivima što je skladu sa međunarodnim preporukama. U našoj studiji zabeležena je prednjačeća potrošnja diuretika Henleove petlje slično drugim zemljama u razvoju poput Nepala i Meksika, što nije u skladu sa preporukama. Nasuprot, u razvijenim zemljama poput Češke, Holandije i Velsa, prednost je data tiazidnim diureticima što je predstavljalo najekonomičniji i najracionalniji izbor.

Beta blokatori su zauzimali treće mesto u ukupnoj upotrebi slično potrošnji u nekim razvijenim evropskim zemljama poput Španije. Nasuprot, u Skandinavskim zemljama, koje imaju zavidni nivo farmakoterapije, beta blokatori zauzimaju prvo mesto što je u skladu sa preporukama.

Pohvalna je niska potrošnja nifedipina kod nas obzirom na profil neželjenih efekata, dok je potrošnja amlodipina bila u porastu, u skladu sa međunarodnim preporukama.

Incidenca prijavljenih neželjenih efekata lekova je niža nego u drugim centrima. Na pojavu neželjenih dejstava lekova najviše je uticala multipla terapija, odnosno polipragmazija (korelacija je bila statistički značajna). Između uzrasta pacijenata i komorbiditeta, i pojave neželjenih reakcija na lekove nije uočena statistički značajna povezanost. Takođe, uočen je manji broj klinički značajnih interakcija lekova koje su mogle uticati na pojavu neželjenih efekata lekova.

Uočena odstupanja u izboru pojedinih preparata su teme gde treba usmeriti edukativne napore koji će istovremeno afirmisati pravilan pristup.

U sedmom poglavlju su koncizno izneti **zaključci** istraživanja u 12 tačaka, što se može sumirati sledećim kometatom: Analiza upotrebe lekova predstavlja realan prikaz naše farmakoterapije i svojim rezultatima prikazuje naš odnos prema stavovima savremene terapije i drugim sredinama u svetu, ukazujući pri tome na puteve kako da naša terapija postane optimalnija.

Iako se opsežno proučavaju, nema sumnje da neželjeni efekti lekova i dalje predstavljaju signifikantni klinički problem. Postojeća inicijativa evidentiranja neželjenih efekata u bolničkim uslovima može pomoći u proceni sigurnosti terapijskih protokola, određivanju incidence neželjenih efekata u vremenu, kao i u edukaciji zdravstvenih radnika o delovanjima lekova i pojave mogućih neželjenih dejstava.

Na osnovu rezultata naše studije, zaključili smo sledeće:

1. Upotreba antihipertenzivnih lekova u adultnoj populaciji značajno premašuje potrošnju kod dece. Ovakav nalaz je očekivan imajući u vidu zastupljenost oboljenja kardiovaskularnog sistema u obe populacijske grupe.
2. Analiza upotrebe antihipertenzivnih lekova kod adultnih pacijenata u našoj studiji pokazuje nešto veću potrošnju nego u drugim tercijarnim zdravstvenim ustanovama u našoj zemlji (npr. u Kliničko-bolničkom centru, Kragujevac) i inostranstvu (Opšta bolnica, Nikšić). Ova uočena razlika nije posledica neracionalne upotrebe lekova, već je rezultat činjenice da su u literaturi uglavnom dostupni podaci vezani za vanbolničku upotrebu lekova.

3. ACE inhibitori su predstavljali najpropisivaniju grupu antihipertenziva kod adultnih pacijenata u našoj studiji. Slična potrošnja zabeležena je u razvijenim evropskim zemljama poput Portugalije i u SAD devedesetih godina. Razlog ovoj visokoj potrošnji ACE inhibitora nalazimo u činjenici da su indikacije za ove lekove danas proširene. Takođe, prateća patološka stanja pacijenata uticala su na izbor antihipertenzivnog leka.
4. Najčešće propisivan ACE inhibitor kod naših adultnih pacijenata bio je ramipril što je u skladu sa preporukama novijih kliničkih trajala i metaanaliza. Ramipril je najpropisivaniji ACE inhibitor u brojnim zemljama poput Kanade, dok je u zemljama poput Španije i Meksika prednost data enalaprilu.
5. Diuretici su zauzimali drugo mesto u ukupnoj upotrebi antihipertenziva u našoj studiji. Slična potrošnja zabeležena je u razvijenim evropskim zemljama poput Portugalije, Švedske i Češke. Nasuprot, u Španiji, Norveškoj, Severnoj Irskoj i Velsu, potrošnja diuretika je bila na prvom mestu među antihipertenzivima što je skladu sa međunarodnim preporukama.
6. U našoj studiji zabeležena je prednjačeća potrošnja diuretika Henleove petlje slično drugim zemljama u razvoju poput Nepala i Meksika, što nije u skladu sa preporukama. Nasuprot, u razvijenim zemljama poput Češke, Holandije i Velsa, prednost je data tiazidnim diureticima što je predstavljalo najekonomičniji i najracionalniji izbor.
7. Beta blokatori su zauzimali treće mesto u ukupnoj upotrebi slično potrošnji u nekim razvijenim evropskim zemljama poput Španije. Nasuprot, u Skandinavskim zemljama, koje imaju zavidni nivo farmakoterapije, beta blokatori zauzimaju prvo mesto što je u skladu sa preporukama.
8. Pohvalna je niska potrošnja nifedipina kod nas obzirom na profil neželjenih efekata, dok je potrošnja amlodipina bila u porastu, u skladu sa međunarodnim preporukama.
9. Obim potrošnje antihipertenziva kod dece je znatno manji nego kod odraslih što je u skladu sa razlikama u strukturi obolevanja u obe populacijske grupe.
10. Incidenca prijavljenih neželjenih efekata lekova je niža nego u drugim centrima.
11. Multipla terapija, odnosno polipragmazija je najviše doprinela pojavi neželjenih dejstava lekova gde smo dokazali statistički značajnu vezu. Takođe, komorbiditet, uzrast i pol pacijenata uticali su na pojavu neželjenih reakcija na lekove, ali nije uočena statistički značajna povezanost. Uočen je i manji broj klinički značajnih interakcija lekova koje su mogle uticati na pojavu neželjenih efekata lekova.
12. Analiza upotrebe lekova predstavlja realan prikaz naše farmakoterapije i svojim rezultatima prikazuje naš odnos prema stavovima savremene terapije i drugim sredinama u svetu, ukazujući pri tome na puteve kako da naša terapija postane optimalnija.

U osmom poglavlju je navedena **literatura** korišćena u izradi ovog rada koja sadrži 177 naslova.

IV Ocena naučnog doprinosa disertacije

Doktorska disertacija mr Karin Vasić **”Primena antihipertenzivnih lekova i neželjeni efekti kod različitih dobnih grupa”** predstavlja originalni naučno-istraživački rad sa značajnim naučnim doprinosom u oblastima kliničke farmakologije, pedijatrije i kardiologije. Praćenje upotrebe lekova doprinosi evaluaciji farmakoterapijske prakse i određivanju faktora koji utiču na upotrebu lekova. Pri tome, niska potrošnja lekova ne znači da je farmakoterapija

racionalna, i obratno, visoka upotreba lekova nije uvek neracionalna i neekonomična. Osim velikog značaja za zdravlje populacije, ovakva istraživanja pomažu sagledavanju farmakoterapijske prakse jedne sredine i njene promene u toku vremena, doprinose edukaciji lekara ukazivanjem na uočene propuste a isticanjem pravilnog pristupa sa ciljem usklađivanja terapijske prakse jedne sredine savremenim terapijskim doktrinama.

Na osnovu iznetih podataka Komisija daje sledeći

ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija mr Karin Vasić pod naslovom **”Primena antihipertenzivnih lekova i neželjeni efekti kod različitih dobnih grupa”** je savremena, aktuelna, naučno zasnovana i predstavlja originalno i neophodno istraživanje iz oblasti Kliničke farmakologije. Korišćenjem obimne literature i savremene metodologije, dobijeni su korisni rezultati koji daju jasne odgovore na postavljene ciljeve istraživanja. Dobijeni rezultati će doprineti kako naučnom radu, tako i svakodnevnoj kliničkoj praksi. Rezultati ovog istraživanja ističu racionalnost naših lekara u propisivanju pojedinih antihipertenzivnih lekova, ali ukazuju i na eventualne terapijske iracionalnosti u farmakoterapiji kardiovaskularnih oboljenja koje se mogu prevazići odgovarajućom edukacijom.

Komisija prihvata i pozitivno ocenjuje izradenu doktorsku disertaciju i Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu predlaže da usvoji pozitivnu ocenu i odobri mr Karin Vasić javnu odbranu disertacije.

Komisija za ocenu izrađene doktorske disertacije:

Prof. dr Ljiljana Pejčić, predsednik

Prof. dr Momir Mikov, član sa MF u Novom Sadu

Prof. dr Zorica Jović, mentor i član

Prof.dr Vidojko Đorđević, član

Prof.dr Marina Deljanin-Ilić, član

”Primena antihipertenzivnih lekova i neželjeni efekti kod različitih dobnih grupa”

Cilj disertacije je ispitivanje trendova primene antihipertenzivnih lekova kod različitih dobnih grupa u bolničkim uslovima, kao i praćenje učestalosti ispoljavanja neželjenih dejstava kod posmatranih pacijenata.

ATC/DDD metodologija korišćena je za potrebe ove studije. Tako su pribavljeni podaci vezani za propisivane lekove (nazivi, doze, trajanje terapije), o vrsti bolesti od koje se pacijenti leče kao i o eventualnoj pojavi neželjenih reakcija na lekove.

Istraživanje je pružilo uvid u propisivačke navike lekara, o najčešće propisivanim antihipertenzivima kod različitih dobnih grupa, eventualnim interakcijama istovremeno propisivanih lekova i pojavi neželjenih reakcija na lekove, a sve u cilju usklađivanja farmakoterapijske prakse savremenim terapijskim doktrinama.

”Antihypertensive drug utilisation and adverse reactions in different age groups”

The aim of the thesis was to analyze antihypertensive drug utilisation in different age groups of inpatients. The incidence of adverse drug reactions was also evaluated during the study period.

The ATC/DDD methodology was used for the purpose of this study. Data collected included prescribed antihypertensives (drug names, doses, length of treatment), disease state of the patients and reported adverse drug reactions.

The study gives insight into the prescribing habits of doctors, the most commonly prescribed antihypertensives in different age groups as well as reported adverse drug reactions. Our results reveal opportunities for intervention in order to ensure safer drug use.