

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU**  
**UNIVERZITET U BEOGRADU - FARMACEUTSKI FAKULTET**

U Beogradu, 15.10.2018.

Na sednici Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta, održanoj 20.septembra 2018. godine, imenovana je Komisija u sastavu:

1. dr Sandra Vezmar Kovačević (mentor), vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet
2. dr Dragana Bogićević (mentor), docent, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet
3. dr Branislava Miljković, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije pod nazivom „**Uticaj neželjenih reakcija i događaja, povezanih sa primenom valproinske kiseline, karbamazepina ili lamotrigina u pedijatrijskoj populaciji, na stavove i uverenja roditelja o lečenju**“ kandidata diplomiranog farmaceuta Violete Ilić. Na osnovu analize priložene doktorske disertacije podnosimo Nastavno-naučnom Veću Farmaceutskog fakulteta sledeći

**I Z V E Š T A J**

**A. SADRŽAJ DOKTORSKE DISERTACIJE**

Doktorska disertacija diplomiranog farmaceuta Violete Ilić pod nazivom „**Uticaj neželjenih reakcija i događaja, povezanih sa primenom valproinske kiseline, karbamazepina ili lamotrigina u pedijatrijskoj populaciji, na stavove i uverenja roditelja o lečenju**“ napisana je na 223 strana kucanog teksta formata A4, fontom *Times New Roman*, veličine 12 i proredom 1,5. Disertacija se sastoji iz sledećih celina: 1. Uvod, 2. Ciljevi istraživanja, 3. Metodologija istraživanja, 4. Rezultati

istraživanja, 5. Diskusija, 6. Zaključci, 7. Literatura, 8. Prilozi.

Na početku doktorske disertacije dat je sažetak na srpskom i engleskom jeziku. Disertacija je napisana jasnim jezičkim stilom i sadrži 3 tabele u Uvodu, 4 tabele u Metodologiji istraživanja, 6 slika i 80 tabela u Rezultatima, 13 tabela u Prilogu i 208 literaturnih navoda.

U **uvodu** je dat detaljan prikaz dosadašnjih saznanja iz oblasti koje su neposredno vezane za predmet disertacije i podeljen je u pet odeljaka. U *prvom odeljku pod naslovom Epilepsija* opisani su osnovni uzroci nastanka epilepsije, definisana je podela epilepsije prema etiološkom parametru kao i klasifikacija epileptičkih napada i sindroma prema novijim izvorima. Ciljevi medikamentozne terapije, kao i izbor adekvatnog antiepileptičnog leka (AEL), što ima najveći značaj u terapiji, predstavljeni su u *drugom odeljku*. Jasno su opisani lekovi valproinska kiselina (VPK), karbamazepin (KBZ) i lamotrigin (LTG) koji se najčešće primenjuju u pedijatrijskoj populaciji, usled širokog spektra delovanja i efikasnosti. Doziranje, farmakokinetičke osobine, mehanizam dejstva i interakcije ovih AEL, detaljno su predstavljeni. Najčešće neželjene reakcije kod svih AEL, a posebno kod VPK, KBZ i LTG, faktori rizika koji utiču na razvoj neželjenih dejstava AEL, uzroci nastanka, kao i stanja kada postoji najveća mogućnost pojave neželjenih reakcija, objašnjeni su u *trećem odeljku*. *Četvrto poglavlje* se bavi uticajem neželjenih dejstava AEL na percepciju o primeni leka. Imajući u vidu da je ovom studijom praćena pedijatrijska populacija, opisani su razlozi zbog kojih je moguće da deca ne primenjuju pravilno terapiju (nedostatak znanja roditelja, zabrinutost povodom efikasnosti i neželjenih reakcija lekova, polifarmacija i dužina trajanja lečenja). Uticaj neželjenih dejstava AEL i percepcije o primeni leka na adherencu jasno su definisani u *petom odeljku Uvoda*.

**Ciljevi** doktorske disertacije kandidata Violete Ilić bili su sledeći: (1) ispitivanje vrste i učestalosti ispoljenih uobičajenih neželjenih reakcija na VPK, KBZ i LTG u pedijatrijskoj populaciji, (2) ispitivanje uticaja dugoročne monoterapije VPK na metabolizam tireoidne žlezde kod dece sa epilepsijom, kao i identifikacija potencijalnih faktora rizika za razvoj subkliničkog hipotireoidizma kod navedene populacije pacijenata, (3) ispitivanje uticaja neželjenih događaja AEL na stavove i uverenja roditelja o lekovima.

U poglavlju **Metodologija istraživanja** dati su podaci o eksperimentalnom dizajnu, ispitanicima i primenjenim metodama. Prikazana je sprovedena studija preseka

u okviru koje su u toku rutinskog praćenja lekova (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM), analizirane koncentracije KBZ, LTG i VPK u plazmi pacijenata. Serumske koncentracije tireostimulirajućeg hormona (TSH), slobodnog tiroksina (FT4), slobodnog trijodtironina (FT3), tireoglobulinskih antitela (TG-Ab) i tireoperoksidaznih antitela (TPO-Ab) su izmerene kod pacijenata sa epilepsijom koji su primenjivali VPK i kontrolne grupe, koju su činila deca sličnog uzrasta koja ne boluju od epilepsije ili endokrinih bolesti i kojima su hormoni bili izmereni u toku rutinske kontrole. Opisani su upitnici koji su korišćeni u cilju ispitivanja vrste, učestalosti i težine neželjenih reakcija, Liverpulski profil neželjenih događaja (engl. *The Liverpool Adverse Events Profile*), i *BMQ* (engl. *Beliefs About Medicines Questionnaire*) u cilju ispitivanja stavova roditelja prema terapiji deteta i terapiji uopšte. U odeljku *Statistička obrada podataka* navedena je upotreba programa PASW 18 (*SPSS Inc Chicago, IL*) za obradu dobijenih podataka testova tireoidne funkcije, merenja serumske koncentracije VPK, *LAEP* i *BMQ* upitnika, a nivo statističke značajnosti je bio  $p < 0,05$ . Primenjeni su još *Hi-kvadrat* test i *Mann-Whitney U* test, bivarijantna *Pearson-ova* korelacija, deskriptivna statistika i regresiona analiza.

Originalni rezultati koji su dobijeni u okviru ove doktorske disertacije prikazani su u poglavlju **Rezultati**. U prvom delu ovog poglavlja predstavljene su osnovne karakteristike ispitivane pedijatrijske populacije. U odeljku *Neželjene reakcije antiepileptičnih lekova* dat je prikaz učestalosti i težine neželjenih reakcija. U nastavku su analizirani su uticaj godina, dužina trajanja terapije, dnevne doze leka, kao i serumske koncentracije VPK, na razvoj subkliničkog hipotireoidizma (definisano vrednostima TSH)  $>5$  mIU/L). U poslednjem delu poglavlja Rezultati praćeni su stavovi roditelja o pitanjima vezanim za lekove koje primenjuju njihova deca, ali i njihov opšti stav o lekovima.

U poglavlju **Diskusija** predstavljena je uporedna analiza rezultata disertacije sa dostupnim literaturnim podacima.

Na kraju disertacije, dati su **Zaključci** koji proizilaze iz rezultata istraživanja i njihove analize.

U poglavlju **Literatura** dat je spisak literaturnih navoda (208) citiranih u skladu sa preporukama Saveta naučnih istraživača (*Council of Science Editors, CSE*).

## B. OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

Rezultati jednog dela istraživanja su pokazali da su najviše neželjenih reakcija pacijenti, odnosno njihovi roditelji, evidentirali kroz stanje nervoze i/ili uznemirenosti (22,9%), povećanje telesne težine (18,1%), razvoj osećaja nespokoja, “ne drži ga mesto” (17,3%), pojavu glavobolja (16,5%), teškoće u koncentraciji (11,8%), osećaj agresivnosti (11,0%) i osećaj uznemirenog stomaka (10,2%). Kroz analizu je utvrđeno da nema razlike u ukupnom LAEP rezultatu među pacijentima koji su na terapiji VPK, KBZ i LTG. Pored toga, evidentirano je da analizirani parametri kao što su starost, pol, trajanje terapije, ali i roditeljski nivo obrazovanja nisu pokazali uticaj na LAEP rezultat. Najveći broj roditelja je imao srednji nivo obrazovanja (srednju školu), dok je najmanji broj roditelja ispitivanih pacijenata imao najviši nivo obrazovanja, univerzitetski nivo.

Deo ispitivanja koji je pratio uticaj monoterapije VPK na metabolizam tireoidne žlezde, uključio je 41 pacijenta, kojima je dijagnostikovana epilepsija ili febrilne konvulzije, a koji su lečeni uz pomoć VPK, LTG ili KBZ, u periodu od najmanje šest meseci i kontrolnu grupu. To su bila zdrava deca (bez evidentiranih znakova epilepsije), koja su prema polu i uzrastu odgovarala pacijentima iz VPK grupe, a koja su posetila kliniku u toku rutinske kontrole. Dobijeni rezultati istraživanja tireoidne funkcije su pokazali da su koncentracije TSH u VPK grupi više u poređenju sa kontrolnom grupom ( $p < 0,001$ ). Koncentracije FT4 su slične u obe grupe, dok je koncentracija FT3 viša u VPK grupi u poređenju sa kontrolnom grupom ( $p = 0,01$ ). Vrednosti TPO At i TG-At su ostale u opsegu referentnih vrednosti kod svih pacijenata, ali i zdrave dece u kontrolnoj grupi. Na osnovu navedenih rezultata ove doktorske disertacije, zaključeno je da nije uočena razlika u serumskim koncentracijama FT4 kod VPK grupe i kontrolne grupe, tačnije zdravih pacijenata. Međutim, serumske koncentracije FT4 kod dece sa povišenim FT3 zavisile su od koncentracije TSH, tačnije serumski FT4 je bio niži ukoliko je TSH bio iznad 4 mIU/L ( $10,94 \pm 4,01$  pmol/L prema  $14,27 \pm 1,02$  pmol/L i  $p < 0,05$ ).

U okviru multivarijacione analize, praćenjem karakteristika pedijatrijske populacije, utvrđeno je da uzrast pacijenata, vrsta epilepsije, dnevna doza leka, kao i serumska koncentracija VPK, nisu imali uticaja na koncentracije TSH. Jedina

karakteristika koja je imala uticaja na TSH bilo je trajanje terapije VPK ( $p=0,031$ ; CI: od  $-0,67$  do  $-0,03$ ). Kao referentna karakteristika na osnovu koje se vršila dalja analiza bilo je četiri godine lečenja VPK. Otuda je utvrđeno da su pacijenti na terapiji VPK koja je trajala kraće od četiri godine (24 bolesnika, 58,5%) imali značajno više koncentracije TSH u poređenju sa pacijentima koji su bili na terapiji VPK duže od četiri godine ( $p=0,022$ ), kao i u odnosu na zdrave pacijente, tj.kontrolnu grupu ( $p<0,001$ ). Pored toga, utvrđeno je da su pacijenti čija je terapija VPK trajala kraće od četiri godine ( $\leq 4$  godine), bili mlađi nego pacijenti koji su bili na terapiji VPK duže od četiri godine ( $9,3\pm 3,9$  prema  $12,7\pm 2,9$ ;  $p<0,05$ ) i imali su nižu dnevnu dozu VPK ( $566\pm 164$  mg prema  $786\pm 305$  mg;  $p<0,01$ ). Prema rezultatima ove disertacije, nije bilo razlike u serumskoj koncentraciji VPK, između te dve grupe ( $64,48\pm 14,59$  mg/L i  $65,48\pm 20,10$  mg/L;  $p=0,438$ ).

Kada je reč o promenama koncentracije FT3, u odnosu na karakteristike pacijenata, uočeno je da uzrast pacijenata, vrsta epilepsije, dnevna doza leka, serumska koncentracija VPK i trajanje terapije, nemaju značajan uticaj na koncentracije FT3.

Na osnovu rezultata drugog dela istraživanja, utvrđena je srednja vrednost stavova o neophodnosti primene AEL u terapiji čiji je skor  $19,17\pm 3,76$  (9-25). Većina roditelja (odgovori pod 4 – slažem se i 5 – potpuno se slažem) je imala jaka uverenja o neophodnosti primene lekova u terapiji radi kontrole epilepsije njihovog deteta (*BMQ* rezultat  $\geq 16$ ). Roditelji koji su ovog stava, naveli su neophodnost korišćenja lekova za održavanje i kontrolu trenutnog stanja bolesti (90,4%), ali i za kontrolu bolesti u budućnosti (72,2%). Uporedo sa ovim rezultatima dobijeni su i podaci da većina roditelja (92,9%) navodi i veliku zabrinutost u vezi lekova koje njihova deca koriste. Srednja vrednost *BMQ*-zabrinutosti bila je  $16,70\pm 2,92$  (10-25). Naime, 90,5% roditelja je navelo zabrinutost zbog mogućih dugoročnih neželjenih posledica korišćenja antiepileptika. Pored toga, utvrđeno je da 54,2% roditelja navodi zabrinutost da će njihova deca postati zavisna od lekova.

Analizom rezultata evidentiran je odnos, prema kom *BMQ*-zabrinutosti ima slabu, ali značajnu korelaciju sa *LAEP* rezultatom ( $r_p=0,220$ ;  $p=0,013$ ). Takođe, srednja vrednost za neophodnost korišćenja antiepileptika je značajno veća od prosečne vrednosti za zabrinutost usled njihove upotrebe ( $p<0,001$ ).

Pored navedenih analiza, prilikom procena stavova o štetnosti ili prekomernom korišćenju lekova, utvrđeno je da je srednja vrednost *BMQ*-štetnosti primene AEL

iznosila  $12,95 \pm 3,33$  (5-23), a *BMQ*-prekomerne primene AEL  $8,09 \pm 2,81$  (3-15). Podaci pokazuju da se 88,2% roditelja suprotstavlja stavu da su svi lekovi otrovi, kao i da oni štete pacijentima (96%). Isto tako 89% roditelja navelo je da se ne slaže da bi pacijenti sa evidentiranim stanjem bolesti trebalo neko vreme da prekinu sa terapijom i da je uzimaju povremeno.

U poslednjoj fazi istraživanja utvrđeno je da su roditeljska uverenja o neophodnosti primene lekova kod dece bila pod uticajem njihovog nivoa obrazovanja. Pojava teškoća u koncentraciji njihovog deteta, uticala je na uverenje roditelja o neophodnosti korišćenja lekova. Roditelji sa osnovnim obrazovanjem su pokazali niže vrednosti rezultata *BMQ*-neophodnosti primene lekova u odnosu na roditelje sa visokom stručnom spremom ( $18,29 \pm 3,37$  naprema  $20,61 \pm 3,20$ ,  $p=0,04$ , *Mann Whitney U test*). Pojava da prisustvo poteškoća u koncentraciji povećava stav o neophodnosti primene lekova, vidi se po rezultatima koji su veći nego u slučaju kad se antiepileptici ne primenjuju ( $20,73 \pm 4,25$  prema  $18,99 \pm 3,60$ ,  $p=0,045$ ). Prisustvo problema teškoće u koncentraciji je takođe povezano sa višim skorom za zabrinutost (srednja vrednost rezultata izjave roditelja koji su naveli da njihova deca imaju problema u koncentraciji  $18,42 \pm 3,31$ , prema rezultatima izjave roditelja koji nisu naveli da im deca imaju problema u koncentraciji  $16,40 \pm 2,73$ ,  $p=0,017$ ). Veće vrednosti skora *BMQ*-prekomernog korišćenja lekova su uočene u prisustvu glavobolje (srednje vrednosti rezultata gde su evidentirane glavobolje kao neželjena dejstva  $8,79 \pm 2,81$ , prema rezultatima gde nisu  $7,64 \pm 2,72$   $p=0,029$ ).

### **C. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA DOKTORSKE DISERTACIJE SA PODACIMA IZ LITERATURE**

Terapija epilepsije se zasniva na primeni antiepileptičnih lekova (AEL), sa ciljem smanjenja učestalosti ili potpunog uklanjanja epileptičnih napada i poboljšanje kvaliteta života pacijenata uz minimalnu pojavu neželjenih reakcija. Međutim, usled varijabilne, često složene farmakokinetike i individualnih faktora poput uzrasta, pola, genetskih faktora i dr. neželjena dejstva AEL se često ispoljavaju. Upotreba AEL se dovodi u vezu, pored ostalih neželjenih reakcija i sa disfunkcijom tireoidne žlezde, odnosno pojavom subkliničkog hipotireoidizma kod pedijatrijskih pacijenata (Caksen i sar., 2002; Castro-Gago i sar., 2007; Hirfanoglu i sar., 2007).

Neke studije su pokazale da postoji veza između uzrasta i/ili dužine lečenja VPK i disbalansa u koncentraciji hormona tireoidne žlezde (Mikati i sar., 2007; Sahu i sar., 2011). Međutim, postoje i studije sa suprotnim rezultatima u kojima nije pokazan uticaj uzrasta i dužine lečenja sa pojavom neželjenog događaja (Castro-Gago i sar., 2007; Hirfanoglu i sar.,2007). Značajna korelaciona veza između koncentracija tireoidnih hormona i dnevne doze VPK ili serumske koncentracije je takođe pokazana (Kim i sar., 2012).

Kada je reč o rezultatima istraživanja ove disertacije, nije nađena značajna korelacija između uzrasta pedijatrijskih pacijenata i koncentracije TSH, prvenstveno zato što je u studiji učestvovalo svega 4 pacijenata mlađih od četiri godine na terapiji VPK. Rezultati ove disertacije su pokazali da trajanje terapije VPK kraće od četiri godine može biti faktor rizika za povišene koncentracije TSH i samim tim razvoj subkliničkog hipotireoidizma. U studiji Attilakos i saradnika (2009) i studiji Aygun i saradnika (2012) primećena je povišena koncentracija TSH u prvih godinu dana terapije, nasuprot rezultatima ove disertacije koja navodi povišenu serumsku koncentraciju TSH nakon 24 – 48 meseci terapije, što je evidentirano kod 38,5% pacijenata. Nasuprot navedenom, u studiji Sahu i saradnika (2011), potvrđeno je da trajanje terapije VPK kraće od 6-24 meseci zapravo predstavlja faktor rizika za razvoj subkliničkog hipotireodizma. Ipak, neki autori u svojim istraživanjima nisu evidentirali korelaciju između dužine trajanja terapije i koncentracije TSH, te nisu ni utvrdili da li uopšte postoji uticaj na vrednosti TSH (Aggarwal i sar.,2011; Kim i sar.,2012).

Rezultatima ove doktorske disertacije je utvrđeno da serumske koncentracije VPK nisu imale uticaja na koncentracije TSH. Istraživanje je pokazalo da su pacijenti na terapiji VPK koja je trajala kraće od četiri godine (58,5%) imali značajno više koncentracije TSH u poređenju sa pacijentima koji su bili na terapiji VPK duže od četiri godine, kao i u odnosu na zdrave pacijente, tj. kontrolnu grupu, što je uočeno i u studiji Castro-Gago i saradnika (2007).

Serumske koncentracije FT4 u studiji ove disertacije bile su u opsegu referentnih vrednosti, što je u saglasnosti sa nekim prethodno objavljenim podacima, kao što su podaci iz studije Caksen i saradnika (2002), Vainionpää i saradnika (2004), i Verotti i saradnika (2009).

Dobijeni podaci ove disertacije su pokazali veću koncentraciju FT3 u terapijskoj grupi u poređenju sa kontrolnom grupom ( $p < 0,001$ ). Povišena koncentracija FT3

najčešće je uočena među pacijentima koji su bili na terapiji od 6 – 24 meseca (38%). Slični nalazi se navode u studiji Castro-Gago i saradnika (2007). U okviru stručne literature nađeni su oprečni podaci, koji navode da serumske koncentracije FT3 mogu ostati nepromenjene ili su minimalno promenjene, kao što je to slučaj u studiji Aggarwal i saradnika (2011), Verotti i saradnika (2009).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da su uverenja roditelja u vezi sa upotrebom AEL povezana sa prisustvom neželjenih reakcija na primenjeni lek. Opterećenje ispitanika neželjenim reakcijama je bilo nisko ukoliko se izrazi preko vrednosti LAEP skora koji se kretao u rasponu 19 - 38 (srednja vrednost  $23,36 \pm 4,53$ ), dakle nije dostignuta vrednost 45 kod svakog pacijenta. Isti rezultati dobijeni su i u studiji Gilliam i saradnika (2004).

Poređenjem drugih studija (Panelli i sar. 2007; Martins i sar. 2011; Kowski i sar. 2016), koje su koristile istu metodologiju, sa rezultatima ove disertacije utvrđena je niža srednja vrednost LAEP-a (22 naspram 30-45). Razlog za ovu razliku je verovatno činjenica da su u svim navedenim studijama učesnici bili odrasli pacijenti sa epilepsijom koji su sami prijavili simptome. Rezultati nađeni u studiji Kowski i saradnici (2016) ukazuju na veće vrednosti LAEP-a u poređenju sa rezultatima ove disertacije, kao i u studiji Gomez-Arias i saradnika (2012).

Na osnovu navedenih literaturnih pregleda i komparacije, uočava se da su najčešće prijavljene neželjene reakcije na AEL bile umor, problemi sa pamćenjem, pospanost i poteškoće u koncentraciji (što je najviše istaknuto u studijama Panelli i sar., 2007; Martins i sar., 2011; Andrew i sar., 2012), dok su u okviru ovog istraživanja nervoza i/ili agitacija, povećanje telesne težine, nemir, glavobolja, otežana koncentracija, osećaj agresije i uznemirenost stomaka, bile najčešće neželjene reakcije AEL.

Većina roditelja je navela stav o neophodnosti primene lekova u terapiji pa je vrednost za nužnost upotrebe AEL (*necessity score*) bila nešto veća u poređenju sa drugom studijom koja je uključivala staratelje dece na terapiji AEL (Miner i sar., 2013). Pored navedenih podataka, u ovoj disertaciji su dobijeni i podaci da je većina roditelja (92,9%) pokazala i veliku zabrinutost zbog lekova koje njihova deca primenjuju. Srednja vrednost *BMQ* -zabrinutosti bila je  $16,70 \pm 2,92$ , što se može porediti sa studijom Conn i saradnika (2005) koja navodi da je 75% roditelja snažno verovalo da su



lekovi koje primenjuju njihova deca neophodni za njihovo zdravlje, a da je 34% roditelja imalo veoma veliku zabrinutost u pogledu terapije.

Podaci ovog istraživanja su pokazali da su roditelji sa nižim stepenom obrazovanja imali jače izraženu sumnju u neophodnost primene lekova za kontrolu epileptičnih napada kod njihove dece. Takvi rezultati su u skladu sa studijama koje su pokazale sličan uticaj nivoa obrazovanja na stavove o neophodnosti primene lekova, kao što je istaknuto u studiji Chapman i saradnika (2014).

### **Literatura**

Aggarwal A, Rastogi N, Mittal H, Chillar N, Patil R. Thyroid hormone levels in children receiving carbamazepine or valproate. *Pediatr Neurol* 2011,45(3):159-62.

Aygun F, Ekici B, Aydinli N, Aydin BK, Bas F, Tatli B. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy. *Int J Neurosci* 2012, 122(2): 69-73.

Andrew T, Milinis K, Baker G, Wiesmann U. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure* 2012, 21(8):610-3.

Attilakos A, Prassouli A, Mastroianni S, et al. Thyroid function in children with epilepsy treated with sodium valproate monotherapy: a prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2009, 32(1):32-4.

Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Odabas D, Tuncer O, Atas B. No effect of long-term valproate therapy on thyroid and parathyroid functions in children. *Int J Neurosci* 2002; 112(11):1371-4.

Castro-Gago M, Novo-Rodriguez MI, Gomez-Lado C, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Eiris-Punal J. Evolution of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2007, 37(6):426-30.

Chapman SCE, Horne R, Chater A, Hukins D, Smithson WH. Patients' perspectives on antiepileptic medication: Relationships between beliefs about medicines and adherence among patients with epilepsy in UK primary care. *Epilepsy Behav* 2014, 31:312-20.

Conn KM, Halterman JS, Fisher SG, Yoos HL, Chin NP, Szilagyi PG. Parental beliefs about medications and medication adherence among urban children with asthma. *Ambul Pediatr* 2005, 5(5):306-10

Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004, 62(1):23-7.

Gomez-Arias B, Crail-Melendez D, Lopez-Zapata R, Martinez-Juarez IE. Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. *Seizure* 2012, 21(8):588-94.

Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O et al. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and valproate. *Pediatr Int* 2007, 49(6):822-6.

Kim SH, Chung HR, Kim SH, et al. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics* 2012, 43(3):135-9.

Kowski AB, Weissinger F, Gaus V, Fidzinski P, Losch F, Holtkamp M. Specific adverse effects of antiepileptic drugs - A true-to-life monotherapy study. *Epilepsy Behav* 2016, 54:150-7.

Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M et al. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. *Epilepsy Behav* 2011, 22(3):511-7.

Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi, AC, El Banna D, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr* 2007; 151(2):178-81.

Miner PJ, Alexander J, Ewing H, Gerace L. Caregivers' Beliefs Associated With Medication Adherence Among Children and Adolescents With Epilepsy. *J Neurosci Nurs* 2013, 45(4):211-8.

Panelli RJ, Kilpatrick Ch, Moore SM, Matković Z, D'Souza WJ, O'Brien TJ. The Liverpool Adverse Events Profile: Relation to AED Use and Mood. *Epilepsia* 2007, 48(3):456-63.

Sahu JK, Gulati S, Kabra M et al. Evaluation of Subclinical Hypothyroidism in Ambulatory Children With Controlled Epilepsy on Valproate Monotherapy. *J Child Neurol* 2011, 27(5):594-7.

Vainionpää LK, Mikkonen K, Rattya J et al. Thyroid Function in Girls with Epilepsy with Carbamazepine, Oxcarbazepine, or Valproate Monotherapy and after Withdrawal of Medication. *Epilepsia* 2004, 45(3):197–203.

Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol* 2009, 160(1):81-6.

#### **D. OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DOKTORSKE DISERTACIJE**

Poznavanje neželjenih dejstava antiepileptika i faktora koji utiču na njihovo ispoljavanje, omogućit će razvoj strategija za njihovu prevenciju. Doprinos ove doktorske disertacije se ogleda u individualnom pristupu lečenja pacijenata u cilju postizanja racionalne terapije (efikasne, bezbedne i farmakoekonomski opravdane) što je u skladu sa težnjama savremene farmakoterapije.

Pored toga, rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju originalni naučni doprinos jer je ova studija prva koja je kvantifikovala neželjene reakcije AEL i povezala prisustvo neželjenih reakcija sa percepcijom roditelja o primeni AEL kod njihove dece. Podaci koji su dobijeni u studiji ukazuju na to da su roditelji primetili nervozu i/ili agitaciju, povećanje telesne težine, uznemirenost, glavobolju, otežanu koncentraciju, osećaj agresivnosti i uznemireni stomak, kao najčešće neželjene reakcije AEL, konkretno primećene nakon monoterapije VPK, LTG i KBZ.

Takođe je u okviru ove studije utvrđeno da je prisustvo teškoća u koncentraciji dovelo do zabrinutosti i jačanja roditeljskog uverenja o neophodnosti primene lekova. Nasuprot tome, prisustvo glavobolje bilo je povezano sa roditeljskim uverenjima o prekomernoj upotrebi lekova. Isto tako, kroz studiju je evidentirana korelacija između, nivoa obrazovanja i stavova roditelja o primeni lekova. Naime, utvrđeno je da viši stepen obrazovanja roditelja pozitivno utiče na stavove da je lekove neophodno koristiti.

Na osnovu svega navedenog, kao i na osnovu dobijenih rezultata ovog istraživanja, kao i komparacije sa drugim prethodno predstavljanim, zaključuje se da su

neophodna dalja istraživanja odnosa između roditeljskih uverenja i zabrinutosti zbog primene lekova i prisustva neželjenih reakcija. Razumevanje ovog odnosa omogućilo bi lekarima i farmaceutima da uspostave bolje obrazovne programe za roditelje dece na terapiji AEL, ali i da na taj način lakše implementiraju terapiju pedijatrijskim pacijentima. Edukacija roditelja bi trebala biti više usmerena na razumevanje neželjenih reakcija AEL, što bi svakako imalo za cilj da ublaži nivo zabrinutosti roditelja, ali i ojača uverenja o neophodnosti primene lekova kod njihove dece.

## **E. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE SASTAVNI DEO DOKTORSKE DISERTACIJE**

### **Radovi objavljeni u časopisima međunarodnog značaja (M23):**

1. Ilić V, Bogičević D, Miljković B, Ješić M, Kovačević M, Prostran M, Kovačević SV. Duration of valproic acid monotherapy correlates with subclinical thyroid dysfunction in children with epilepsy. *Epileptic Disord.*, 2016, 18(2):181-186. DOI: 10.1684/epd.2016.0821
2. Ilić V, Bogičević D, Miljković B, Vezmar-Kovačević S. Association between adverse effects and parental beliefs about antiepileptic medicines. *Medicina* 2018, 54, 60; doi:10.3390/medicina54040060

### **Saopštenje sa nacionalnog skupa štampano u izvodu (M64):**

1. Ilić V, Vezmar Kovačević S, Bogičević D, Miljković B, Ješić M, Kovačević M. Subklinički hipotireoidizam u populaciji pedijatrijskih pacijenata sa epilepsijom na terapiji valproinskom kiselinom, VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, Srbija, 15-19. oktobar 2014, Knjiga apstrakata pp. 356-357.
2. Ilić V, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Vesić V. Analiza stanja uhranjenosti školske dece na redovnom sistematskom pregledu, III Srpski kongres o

gojaznosti sa međunarodnim učešćem, Beograd, Srbija, 27-29. oktobar 2016, Knjiga apstrakata pp. 34-35.

## **F. MIŠLJENJE I PREDLOG KOMISIJE**

Pregledom završene doktorske disertacije, može se konstatovati da je kandidat uspešno ostvario postavljene ciljeve, što je potkrepljeno objavljivanjem rezultata disertacije u naučnim časopisima međunarodnog značaja. Na osnovu izloženog, može se zaključiti da rezultati istraživanja u okviru ove doktorske disertacije pružaju originalan i značajan naučni doprinos u oblasti ispitivanja neželjenih reakcija/događaja antiepileptičnih lekova.

Uzimajući u obzir sve što je izloženo, predlažemo Nastavno-naučnom Veću Farmaceutskog fakulteta da prihvati ovaj izveštaj i odobri kandidatu diplomiranom farmaceutu Violeti Ilić javnu odbranu doktorske disertacije pod nazivom:

**„Uticaj neželjenih reakcija i događaja, povezanih sa primenom valproinske kiseline, karbamazepina ili lamotrigina u pedijatrijskoj populaciji, na stavove i uverenja roditelja o lečenju“**

---

Dr sc. Sandra Vezmar Kovačević, mentor rada, vanredni profesor,  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,

---

Dr sc. Dragana Bogićević, mentor rada, docent,

Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

---

Dr sc. Branislava Miljković, redovni profesor,  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

