

ПРИМЉЕНО		13.06.2017.	
Орг.јед.	Број	Прилог	Вредност
01	7582/1		

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

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању
комисије за оцену завршене докторске дисертације**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-456/21 од 03.05.2017. године формирана је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „**Фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику и исход акутне интоксикације бензодиазепинима код особа старије животне доби**“ кандидата др 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 Весела Радоњић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан;
3. Доц. др Весна Мијатовић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Наташе Перковић Вукчевић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Тема докторске дисертације кандидата др Наташа Перковић Вукчевић под називом „Фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику и исход акутне интоксикације бензодиазепинима код особа старије животне доби“ урађена је под менторством проф. др Јасмине Јовић Стошић, професора Медицинског факултета Војномедицинске Академије Универзитета одбране за ужу научну област Токсикологија. Докторска дисертација представља оригиналну научну студију која испитује елиминацију бензодиазепина, тежину клиничке слике, појаву компликација, потребу за применом специфичног антидота и леталитет у акутним интоксикацијама бензодиазепинима код особа старије животне доби.

Анализирани су подаци за различите добне групе и праћена је елиминација одређивањем концентрација лекова и њихових метаболита на пријему, после 24 и 48 сати, уз процену тежине тровања у складу са Скалом тежине тровања (енгл. Poisoning Severity Score-PSS), проценом развоја најчешћих компликација и леталних исхода. Док постоје бројни подаци о ефектима терапијских доза бензодиазепина на особе старије животне доби, ово је прва студија која прати елиминацију бензодиазепина у предозирањима. Ова студија је показала да је стварање активних метаболита и метаболички капацитет мањи, а ренална елиминација спорија, код особа старије животне доби у поређењу са другим старосним групама. Код старијих од 65 година уочена је и чешћа хипоалбуминемија, што, поред смањеног укупног клиренса, доприноси дужем одржавању токсичних концентрација бензодиазепина. Због тога је у групи пацијената старијих од 65 година забележена тежа и комплекснија клиничка слика (тежи и дуготрајнији поремећаји свести, чешћи кардиоваскуларни поремећаји), дужа хоспитализација, већа потреба за применом антидота, чешће компликације (аспирациона бронхопнеумонија и рабдомиолиза), опоравак спорији, а леталитет већи.

2.2 Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "*Medline*" и "*CoBSON*" помоћу следећих кључних речи: *poisoning, benzodiazepines, overdose, elderly, flumazenil* нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Наташе Перковић Вукчевић под називом „**Фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику и исход акутне интоксикације бензодиазепинима код особа старије животне доби**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Наташа Перковић Вукчевић, специјалиста интерне медицине и супспецијалиста клиничке токсикологије стално је запослена у Клиници за ургентну и клиничку токсикологију Војномедицинске Академије од 2005. године. Школске 2011/2012. год. уписала је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету Клиничка и експериментална Фармакологија. Тема докторске дисертације кандидата под називом „**Фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику и исход акутне интоксикације бензодиазепинима код особа старије животне доби**“ прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат др Наташа Перковић Вукчевић аутор је шест радова објављених у целини у међународним часописима, од чега је један, у којем је кандидат први аутор, из теме докторске дисертације, а објављен је у часопису са импакт фактором који се налази на SCI

листи. Тиме је кандидат др Наташа Перковић Вукчевић испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **Perković Vukčević N**, Vuković Ercegović G, Šegrt Z, Đorđević S, Jović Stošić J. Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(3): 234–238. (M23)
2. **Perković Vukčević N**, Babić G, Šegrt Z, Vuković-Ercegović G, Janković S, Aćimović Lj. Severe acute poisoning due to intradermal injections: mesotherapy hazard. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(8): 707-713. (M23)
3. Janković S, Jović Stošić J, Vučinić S, **Perković Vukčević N**, Vuković Ercegović G. Causes of rhabdomyolysis in acute poisonings. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(11): 1039–1045. (M23)
4. Vuković Ercegović G, **Perković Vukčević N**, Djordjević S, Šegrt Z, Potrebić O, Janković R.S, Jović Stošić J, Marinković N. Successful usage of intravenous lipid emulsion in treatment of acute verapamil poisoning – A case report. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(3): 278–281. (M23)
5. Jovičić M, Hinić D, Drašković M, Obradović A, Nikić-Đuričić K, Rančić N, **Perković-Vukčević N**, Ristić-Ignjatović D. Psychometric properties of the rass scale in the Serbian population. *Journal of Affective Disorders* 2016; 189: 134–140. (M21)

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном.

Докторска дисертација др Наташе Перковић Вукчевић написана је на 118 страна, укључујући библиографске податке и садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезе, Циљ студије, Материјал и методологију, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу. Рад садржи 51 табелу, 16 графикана, 1 слику и 3 прилога. Поглавље Литература садржи 109 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У Уводу, аутор у дванаест подпоглавља прецизно и детаљно наводи најновије податке о историјату, примени у клиничкој пракси, хемијској структури и подели бензодиазепина, као и фармаколошким ефектима ове групе лекова. Посебно су анализирани фармакокинетски параметри кроз призму фармакокинетског модела, и фармакодинамика бензодиазепина код особе старије животне доби. Издвојени су поједини представници бензодиазепина и анализирани њихови ефекти у клиничкој пракси, нежељени ефекти и слика акутне интоксикације. У посебним подпоглављима анализирани су мере лечења и примена специфичног антидота флумазенила, као и најчешће компликације акутних интоксикација бензодиазепинима. Обрађени су најчешћи психијатријски поремећаји у старијој животној доби и њихова повезаност са покушајем суицида.

У другом поглављу јасно је изложен циљ истраживања да се анализирају фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, тежину клиничке слике, развој компликација, и исход акутне интоксикације код особа старије старости животне доби. У складу са циљем, у трећем поглављу постављена је хипотеза да је код старијих пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима у поређењу са млађим пацијентима елиминација спорија и одржавање токсичних концентрација дуже, да је тежа клиничка слика, већа потреба за применом специфичног антидота флумазенила, чешће компликације и већа стопа леталитета, те чешћи покушај суицида као намера самотровања.

Материјал и методологија рада подударни су са наведеним у пријави дисертације и презентовани на одговарајући начин. Истраживање је спроведено као клиничка опсервациона кохортна студија. У студији је учествовало 95 испитаника оба пола који су испуњавали критеријуме за акутну интоксикацију бензодиазепинима (10. ревизија Међународне класификације болести). Група регрутованих пацијента је према животној доби подељена у три подгрупе: 18-40 година, 41-65 година и ≥ 65 година. Токсиколошко-хемијске анализе и клиничка процена је рађена на пријему, после 24 и после 48 сати. Све испитиване варијабле и начини испитивања истих (пол, животно доба, природа тровања, врста и количина унетог агенса, време протекло од ингестије агенса до пријема, концентрација бензодиазепина, претходно психијатријско обољење, придружене болести,

хронична терапија, витални параметри, стање свести, присуство компликација (аспирациона пнеумонија, рабдомиолиза), процена тежине тровања у складу са скалом тежине тровања, исход лечења, трајање хоспитализације) детаљно су описани у овом поглављу.

Резултати истраживања су систематично, детаљно и јасно приказани и добро документовани кроз табеле и графиконе. Студија је показала да је стварање активних метаболита и метаболички капацитет мањи, а ренална елиминација спорија, код особа старије животне доби у поређењу са другим старосним групама. Код старијих од 65 година уочена је и чешћа хипоалбуминемија, што, поред смањеног укупног клиренса, доприноси дужем одржавању токсичних концентрација бензодиазепина. Због тога је у групи пацијената старијих од 65 година забележена тежа и комплекснија клиничка слика (тежи и дуготрајнији поремећаји свести, чешћи кардиоваскуларни поремећаји), дужа хоспитализација, већа потреба за применом антидота, чешће компликације (аспирациона бронхопнеумонија и рабдомиолиза), опоравак спорији, а леталитет већи.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у светлу различитих података о вези токсичних концентрација лека, тежине тровања. Указано је на специфичности организма старије животне доби и њихов утицај на смањење метаболичке активности јетре и снижење реналне функције.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „**Фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику и исход акутне интоксикације бензодиазепинима код особа старије животне доби**“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

- Пацијенти старији од 65 година елиминишу бензодиазепине значајно спорије у поређењу са пацијентима других добних група, а одржавање токсичних концентрација је значајно дуже;

- Обим стварања активних метаболита у групи старијих од 65 година у првих 24 сата значајно је смањено што указује на смањен метаболички клиренс код старије популације;
- Хипоалбуминемија је чешћа код пацијената старијих од 65 година и значајно доприноси одржавању токсичних концентрација бензодиазепина;
- Праћењем лабораторијских параметара бубрежне функције уочава се да су вредности урее и креатинина статистички значајно више у групи старијих од 65 година, што говори у прилог спорије реналне елиминације;
- На основу праћења целокупног клиничког тока тровања, применом PSS-а је показано да су код особа старије животне доби акутна тровања бензодиазепинима значајно тежа и да је опоравак спорији;
- Као главне манифестације тровања код особа старије животне доби уочени су значајно тежи и дуготрајнији поремећаји свести мерени GCS-ом;
- Учесталост кардиоваскуларних поремећаја који су се испољили у току тровања била је већа у групи пацијената старијих од 65 година;
- Анализирајући повезаност коморбидитета са тежином тровања и поремећајима стања свести, уочено је да су тровања значајно тежа и поремећаји свести дубљи код болесника са већим бројем хроничних обољења;
- Потреба за применом специфичног антидота-флумазенила значајно већа код пацијената старије животне доби, а продужена терапијска примена флумазенила је индикована у циљу реверзије депресије CNS-а и превенције акутних компликација тровања;
- Трајање хоспитализације се значајно продужавало са порастом година пацијената и степеном тежине тровања;
- Старија животна доб је, у акутним интоксикацијама бензодиазепинима, повезана са значајно већом учесталошћу леталног исхода;
- Психијатријска евалуација пацијената није указала да постоје разлике међу добним групама у погледу суицидалних намера;

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

У доступној литератури постоје студије о повећаној осетљивости старије популације на ефекте бензодиазепина. Међутим, нема студија које су пратиле елиминацију и клиничке ефекте бензодиазепина у акутној интоксикацији код особа старије животне доби, што је било тежиште овог истраживања. Резултати ове студије ће допринети адекватнијем третману пацијената са акутном интоксикацијом бензодиазепинима што ће омогућити смањење трошкова лечења и смањење стопе морталитета.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Део истраживања спроведеног у склопу ове докторске тезе публикован је у часопису међународног значаја категорије M23. Планирано је да и преостали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од истакнутих часописа од међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом **„Фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику и исход акутне интоксикације бензодиазепинима код особа старије животне доби“** кандидата др Наташе Перковић Вукчевић на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Наташе Перковић Вукчевић урађена под менторством проф. др Јасмине Јовић Стошић, има оригинални научни и практични значај у испитивању ефеката бензодиазепина на особе старије животне доби у акутним интоксикацијама овим лековима. Актуелни налази дају важне информације за клиничку праксу тј. за ефикасније и сигурније лечења, те примену антидота- флумазенила у особа старије животне доби.

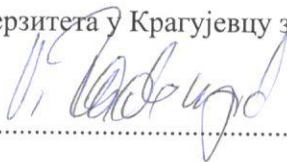
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Фактори који утичу на процес елиминације бензодиазепина, клиничку слику и исход акутне интоксикације бензодиазепинима код особа старије животне доби“** кандидата др Наташе Перковић Вукчевић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

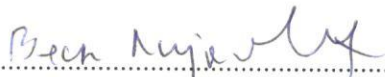
Проф. др Наташа Ђорђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,
председник



Проф. др Весела Радоњић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан



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



У Крагујевцу

31.05. 2017. године