

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-3497/3-2 од 18.5.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата мр пх Весне Путић, под називом:

„АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ ДОПРИНОСЕ СМРТНОМ ИСХОДУ АКУТНИХ ТРОВАЊА”

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. доц. др Радмила Величковић Радвановић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Фармација и фармакокинетика.

2.1 Кратка биографија кандидата

Мр пх Весна Путић је рођена 18.05.1962. године Београду. Фармацеутски факултет у Београду уписала је школске 1980. године, а завршила 1985. године и тиме стекла звање дипломирани фармацеут. Обавила је општи фармацеутски стаж и положила стручни испит. Специјализацију из фармацеутске технологије на ВМА је завршила 1993. године.

Од 1986. до 1993. године радила је као фармацеут у Институту за фармацију ВМА, а од 1993. до данас као специјалиста фармацеутске технологије. Од 1996. до 2000. године била је и асистент за предмет фармацеутска технологија на ВМА. Од 2005. године до данас је на функцији начелника лабораторије Одељења за фармацеутску технологију Института за фармацију ВМА. Члан је Фармацеутске коморе Србије и Фармацеутског друштва Србије. Има 59 објављених стручних и научних радова из области фармације.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ ДОПРИНОСЕ СМРТНОМ ИСХОДУ АКУТНИХ ТРОВАЊА”

Предмет: Ова студија ће се бавити утврђивањем фактора који утичу на смртни исход код особа са акутним тровањима психотропним лековима, корозивним средствима и пестицидима и одређивањем њиховог релативног значаја.

Хипотезе:

- Карактеристике пацијената и околности тровања нису значајно различите у групи пацијената са смртним исходом у односу на пацијенте који су преживели тровање пестицидима, психотропним лековима или корозивним средствима.
- Примена интравенских емулзија масти доприноси повољном исходу лечења акутно отрованих супстанцама липосолубилних својстава.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- **Путић В**, Мачић И, Пауновић С, Антуновић М, Ницовић Ж. Израда и испитивање ињекционог раствора физостигмин-салицилата. Архив за фармацију 1999; 49(3-4): 337-346. М53_1 бод.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Савремени технолошки развој и његове логичне последице, брзе социјално-економске и друштвене промене, условили су низ опасности по људско здравље и живот. Хемизација модерног доба донела је, поред несумњиве користи и све већи број штетних материја комплексног начина деловања, чији утицај на људски организам изазива специфичне функционалне и органске промене.

Лекови, средства злоупотребе, средства за чишћење и одмашћивање, многобројна средства за уништавање штеточина, бројни органски растварачи, погонска горива, конзерванси и друго, узрок су бројних случајних, професионалних и самоубилачких тровања, чија је етиологија повезана са социо-културним и економским статусом индивидуе, а у складу са степеном технолошког развоја и животног стандарда појединих земаља. Ако се овоме придода и низ отрова који су део природне средине у којој живимо, онда је јасно зашто акутна тровања и болести услед излагања токсичним супстанцама заузимају значајно место међу узрочницима морбидитета и леталитета.

Упркос све опсежнијим мерама профилаксе и заштите инциденца тровања људи (посебно деце), расте свуда у свету па и у нашој земљи. Ситуацију додатно компликује то што често долази до комбинације више узрочника тровања и/или средстава злоупотребе. Као последица оваквог стања произилазе значајни медицински, социјални и опште друштвени проблеми.

Према извештајима СЗО, у развијеним земљама инциденца акутних тровања на годишњем нивоу варира између 0,2 и 9,3 отрованих на 1000 становника, и константно расте широм света. У земљама у развоју овај проблем је још раширенији. Америчка асоцијација центара за контролу тровања у 2008. бележи 2,5 милиона случајева

тровања. Смртност од акутних тровања заузима значајно место у односу на број смртних исхода везаних за друге поремећаје здравља. Међу узрочницима тровања најзаступљенији су лекови, затим корозивне супстанце и пестициди.

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

Циљ: Утврђивање фактора који доприносе смртном исходу акутних тровања пестицидима, психотропним лековима и корозивним средствима, и процена њиховог релативног значаја.

Значај. Резултати ове тезе ће повећати могућности лечења пацијената акутно отрованих пестицидима, психотропним лековима и корозивним средствима.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Национални центар за контролу тровања ВМА годишње збрине око 4000 пацијената, при чему је у око 25% случајева потребно болничко лечење. У периоду од 2006. до 2009. око 59,31% укупних тровања чине различити лекови, међу којима најбројнији припадају фармаколошкој групи психотропних лекова. И епидемиолошки подаци за град Београд показују да су најчешћи узрочници тровања хемијским материјама управо медикаменти.

Тровања корозивним течностима, због своје масовне примене и широке доступности бројних најразличитијих производа намењених за употребу у домаћинству (средства за чишћење и прање) и у индустрији, налазе се одмах иза тровања лековима и средствима злоупотребе са заступљеношћу од 10%.

Посебно значајну групу узрочника тровања чине пестициди. СЗО процењује да се годишње догоди од 2 до 5 милиона тровања њима, бар 1 милион је неопходно хоспитализовати а 40.000 се заврши смртним исходом. У развијеним земљама, услед тровања пестицидима трпи респираторне, неуротоксичне, кардиоваскуларне, гастроинтестиналне, ендокрине и алергијске реакције, 18,2 отрована на 100.000 радно способног становништва и 7,4 отрована на милион школске деце. Земље у развоју користе више од 20% светске производње хемијских пољопривредних адитива, и како оне чине удео око 70% од укупног броја акутних тровања у свету, достигнута је милионска бројка отрованих, чиме је удвостручена инциденца тровања пестицидима на овим просторима у последњих 10 година. Код нас је тровање пестицидима регистровано у око 3,31% случајева од укупног броја акутних тровања, са леталитетом који износи 2,7% до 6,7% .

Клинички ток и исход акутних тровања различитим узрочницима дефинисан је низом фактора. То су: врста и количина узрочника, тежина тровања, дужина изложености тј. временски интервал од интоксикације до збрињавања, дужина хоспитализације, предузети иницијални кораци и даље примењени начини лечења како са фармаколошког аспекта тако и са аспекта спровођења водичима прописаних терапијских процедура. Комбинација социо-демографских карактеристика (пол,

животна доб, образовни ниво) и појединачних физиолошких варијабли (опште стање здравља отрованих у смислу постојања придружених хроничних болести, посебно ако су оне везане за органске системе ангазоване у процесу детоксикације и елиминације из организма, болести зависности, негативних животних околности из којих произилазе емотивни дисбаланси), такође је од прогностичког значаја.

Методe лечења акутних тровања динамички су се мењале током прошлог века. За многе од хемијских супстанци, узрочника тровања, до данас не постоји специфична антидотска терапија већ су терапијски протоколи засновани на техникама механичког отклањања узрочника тровања и корекцији фармакодинамских параметара. Из ових разлога улажу се напори у циљу изналажења ефикаснијих начина лечења отрованих, засновани на истраживањима којима би се утврдиле могућности за: спречавање ресорпције отрова, ефикасну детоксикацију, односно елиминацију из организма, и спречавање компликација.

На основу истраживања токсиколошко-хемијске лабораторије ЦКТ ВМА, са циљем утврђивања заступљености врста лекова различитих фармаколошких група у укупном броју анализа биолошког материјала, утврђено је да су најбројнији психотропни лекови, затим лекови за лечење кардиоваскуларних болести. Заједнички именитељ за ове лекове су липосолубилна хемијска својства. Према досадашњим литературним сазнањима, уочено је да су у третману различитих типова тровања липосолубилним супстанцама (лекови наведених фармаколошких група, бензин, органски растварачи, инхалациони репеленти, пестициди), интравенски примењене емулзије масти, ефикасније од актуелних терапијских протокола у редукцији стопе морталитета, нормализацији хемодинамских, побољшању електрокардиографских и неуролошких параметара. Како не постоји стандард у дозирању и начину интравенске примене емулзије масти потребно је проучити ефикасност примењене терапије кроз праћење клиничких, биохемијских и токсиколошких параметара од релевантног значаја.

Идентификација и документовање епидемиолошких фактора и других варијабли као и новоуочених фактора, превасходно је значајно за процену ризика и превенцију поремећаја здравља. Утврђивање могућности примене ефикаснијег начина лечења акутних тровања супстанцама липосолубилних својстава, узрочницима за које не постоје специфични антидоти, и употпуњавање терапијских протокола у њиховом лечењу од посебног је значаја.

2.7 Методе истраживања

A. ВРСТА СТУДИЈЕ

Превасходно ће се користити опсервациони дизајн, кроз три паралелне студије типа случај - контрола где ће случајеви бити:

1. Отровани психотропним лековима са смртним исходом;
2. Отровани корозивним супстанцама са смртним исходом;
3. Отровани пестицидима са смртним исходом;

Контроле ће представљати пацијенти чији је узрочник тровања исти, пол, старост и то у два пута или већем броју у односу на случајеве са смртним исходом, тако да сваки случај буде мечован са 2 контроле по полу, узрасту и узрочнику тровања.

Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Сви лечени на ВМА од 2002 до 2010. и отровани психотропним лековима, корозивним средствима или пестицидима

В. УЗОРКОВАЊЕ

Као случајеви ће се употребити сви са смртним исходом а контроле по два мечована пацијента. Уколико је више мечованих пацијената од два, избор две контроле ће се начинити употребом таблица случајних бројева.

Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Из историја болести отрованих укључених у истраживање биће екстраховани подаци о следећим варијаблама:

- пол,
- животна доб,
- природа тровања (намерно или задесно излагање токсичном агенсу),
- да ли је пут уноса ингестија или други,
- врста и количина узрочника тровања који ће се одредити применом одговарајућих метода токсиколошко-хемијских анализа у биолошком материјалу,
- време протекло од интоксикације до збрињавања у ВМА,
- примењена терапија (антидоти, антибиотици, кортикостероиди и др.),
- примењене терапијске процедуре,
- заступљеност болести зависности и менталних обољења код отрованих,
- придружене болести органских система,
- тежина тровања по ПСС, (оштећења органа и органских система) дефинисана кроз утврђивање дисфункције ЦНС-а (према *Glasgow* скала коме), дисфункције кардиоваскуларног система (ЕКГ), дисфункције јетре (биохемијско праћење ензима јетре), акутне бубрежне инсуфицијенције (биохемијско праћење урее односно креатинина), акутна оштећења плућа (РТГ),
- други биохемијски параметри од значаја за појединачну врсту тровања и компликације које обухватају: пнеумоинфекције одређене клиничком сликом и радиографским налазом, уринарне инфекције дефинисане клиничком сликом и позитивном уринокултуром, развој сепсе потврђене клиничком сликом и позитивном хемокултуром,
- исходи лечења (опоравак, наставак лечења на другој клиници, негативан исход),
- дужина хоспитализације.

Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Величину узорка је одређена на основу жељене снаге студије од 80%, вероватноће грешке типа 1 од 0.05, уз коришћење статистичког теста χ^2 (двострани) уз претпостављену разлику у учесталости категоријске варијабле (коришћење одређене терапије или некоришћење) од 30%, при чему је учесталост коришћења у групи случајева такође 30%. Групе ће бити формиране као два пута већи број контрола у односу на случајева. Полазећи од ових параметара на основу програма G - power 3.1.2

произилази да је потребан 31 пацијент у групи случајева и 62 пацијента у групи контрола за сваког узрочника тровања понаособ.

Б. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Прикупљени подаци ће прво бити обрађени методом дескриптивне статистике а затим ће се Студентовим Т- тестом и χ^2 тестом утврдити разлике у заступљености и вредностима појединих варијабли између група. За категоријске варијабле биће утврђен odds-ratio. Помоћу логистичке регресије утврдиће се релативан значај појединих фактора за настанак смртног исхода. На свим статистичким тестовима ниво значајности ће бити постављен на вероватноћу од 0,05.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Студија ће дати значајне епидемиолошке податке о учесталости акутних тровања, карактеристикама изложене популације, врстама агенаса, тежини тровања, начину збрињавања, ефикасности лечења, леталитету. Са аспекта фармакоепидемиологије студија ће пружити увид у основне карактеристике злоупотребе лекова, корозивних материја које су присутне у средствима кућне хемије и пестицида, а добијени резултати ће моћи да буду упоређени са релевантним подацим у региону или шире.

У оквиру анализе модалитета лечења интоксикација липосолубилним материјама, биће процењени позитивни ефекти и евентуална нежељена дејства интравенских емулзија масти, које представљају један од нових и недовољно проучених видова антидотске терапије.

Уколико би се очекивани резултати истраживања испунили, у погледу брже и ефикасније конверзије поремећених функционалних органских система применом интравенских емулзија масти, смањио би се ризик од развоја различитих компликација које су описане код акутних тровања липосолубилним супстанцама и ризик од смртног исхода.

С обзиром на то да у медицинској литератури нема довољно публикованих података о епидемиологији акутних тровања, њиховој тежини и исходу који се односе на нашу земљу, добијени резултати ће значајно допринети праћењу и лечењу тровања у Србији.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Свакодневна синтеза великог броја различитих хемијских материја и њихових једињења од несумњиве је користи, јер се без њих индустрија, пољопривреда, медицина и домаћинство савременог човека не може ни замислити. Међутим њихова доступност и широка употреба у себи крије реалну опасност везану за стални пораст инциденце тровања међу одраслима а посебно међу децом. Циљ овог рада је утврђивање фактора који доприносе смртном исходу у акутним тровањима. У ово истраживање укључили би се лечени на ВМА од 2002. до 2010. године, и отровани психотропним лековима, корозивним средствима или пестицидима, као најчешћим узрочницима акутних тровања хемијским супстанцама код нас. Користиће се опсервациони дизајн, кроз три паралелне студије типа случај – контрола где ће

случајеви бити отровани пацијенти са смртним исходом, а контроле отровани пацијенти који су преживели. У оквиру праћења терапијског приступа лечењу отрованих липосолубилним супстанцама испитиваће се и ефикасност интравенске примене емулзија масти кроз токсиколошко-клиничко- хемијске параметре. Студија ће дати значајне епидемиолошке податке о повезаности исхода тровања са карактеристикам пацијената и околностима тровања. Резултати студије ће допринети употпуњавању до сада коришћених терапијских протокола и бољем збрињавању акутно отрованих.

2.10 Научна област дисертације

Медицина. Уже области токсикологија и фармација.

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. доц. др Радмила Величковић Радовановић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Фармација и фармакокинетика.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада (одбрањене магистарске тезе) и публикованих радова, мр пх Весна Путић 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 који утичу на смртни исход акутних тровања.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза мр пх Весне Путић бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају фактори који утичу на смртни исход код акутних тровања.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **мр пх Весне Путић** под називом „**АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ ДОПРИНОСЕ СМРТНОМ ИСХОДУ АКУТНИХ ТРОВАЊА**” 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

доц. др Радмила Величковић Радовановић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Фармација и фармакокинетика

У Крагујевцу, 31.5.2011.

