

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Изборног већа**

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-3497/3-5 од 18.5.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Владе Цекић, под називом:

**„АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА СМРТНИ ИСХОД КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ПНЕУМОНИЈОМ ПОСЛЕ МЕХАНИЧКЕ ВЕНТИЛАЦИЈЕ И ФАРМАКОЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ТРОШКОВА ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ У ЈЕДИНИЦИ ИНТЕНЗИВНЕ НЕГЕ”**

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. доц. др Јасна Јевђић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија
- 3. доц. др Предраг Стевановић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија.

**2.1 Кратка биографија кандидата**

Др **Влада Цекић** је рођена 23.07.1977. године у Свердловску, Русија. Медицински факултет у Новом Саду, уписала је школске 1996/97. године, а завршила 2003. године са просечном оценом 9,61 и тиме стекла звање доктора медицине. Обавила је општи лекарски стаж и положила стручни испит. Одбранила је магистарску тезу под називом „Ефикасност хипогликемика са деловањем на Глут-4 рецепторе у експерименталном моделу на огледним животињама“, на Медицинском факултету у Новом Саду. Завршила је 2008. Године академску специјализацију из Фармацеутске медицине на Медицинском Факултету у Београду. Тренутно специјализира Клиничку фармакологију на Медицинском Факултету у Београду. Од 2004. године ради као самостални стручни сарадник у фармацеутској компанији Хемофарм.

**2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** „АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА СМРТНИ ИСХОД КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ПНЕУМОНИЈОМ ПОСЛЕ МЕХАНИЧКЕ ВЕНТИЛАЦИЈЕ И

## ФАРМАКОЕКОНОМСКА АНАЛИЗА ТРОШКОВА ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ У ЈЕДИНИЦИ ИНТЕНЗИВНЕ НЕГЕ”

**Предмет:** Ова студија ће се бавити утврђивањем значајних фактора који доводе до смртог исхода код особа са пнеумонијом узрокованом вештачком вентилацијом и одређивањем њиховог релативног значаја. Такође ће бити утврђени трошкови лечења болничке пнеумоније у интензивној нези.

### Хипотезе:

- Прва хипотеза је да на пријему пацијента у интензивну негу и у моменту клиничке сумње на пнеумонију (ВАП) постоје независни фактори ризика на основу којих се може проценити ризик од смртог исхода код пацијената са ВАП-ом, као што су: скорови (APACHE II, CPIS, SAPS II, SOFA), септички шок и хемодијализа.
- Друга хипотеза је да су трошкови лечења пацијената са ВАП-ом значајно већи у односу трошкове код пацијената који нису развили ВАП у току хоспитализације у интензивној нези и да неадекватна емпиријска антибиотска терапија значајно повећава укупне трошкове лечења ВАП-а.

### 2.3 Подобност кандидата

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

- **Секџић В, Васић В, Јаковљевић В, Миков М, Сабо А.** Hypoglycaemic action of stevioside and a barley and brewer's yeast based preparation in the experimental model on mice. *Bosn J Basic Med Sci* 2011; 11: 11-6. M23, 3 бода.

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Нозокомијалне инфекције у јединицама интензивне неге повезане су са високим морталитетом, пролонгираном хоспитализацијом, већим трошковима и ширењем узрочника резистентних на антибиотике. Пнеумонија узрокована механичком вентилацијом (ВАП) је најчешћа нозокомијална инфекција код пацијената у интензивној нези са инциденцом од 8% до 28%. ВАП продужава хоспитализацију у интензивној нези и повећава ризик од смртог исхода који износи 33% - 50%. У важећем водичу за третман ВАП-а инсистира се на раном препознавању пацијената са незадовољавајућим одговором на терапију да би се правовремено реаговало и побољшао исход лечења. Терапијски неуспех може бити условљен факторима везаним за пацијента (тежина придружених болести), за терапију (неадекватна или касна примена адекватне антибиотске терапије у односу на почетак ВАП-а), за узрочника (велика вируленција или резистенција на антибиотике) или са другим негативним догађајима у току ВАП-а. На жалост, до данас, не постоји довољно података о природном току ВАП-а и само је неколико студија покушало да одреди факторе ризика за неповољан исход ВАП-а. Идентификација фактора ризика на које се може утицати и препознавање пацијената са великим ризиком од смртог исхода, може да

омогући ранију примену дијагностичких и терапијских интервенција у циљу побољшања исхода болести. Са становишта здравственог система важно је познавати економске консеквенце ВАП-а и варирање трошкова лечења ВАП-а у зависности од адекватности примењене иницијалне антибиотске терапије. Полирезистентне бактерије отежавају лечење и повећавају трошкове лечења ВАП, јер су често повезане са неадекватном емпиријском антибиотском терапијом и лошим исходом болести. Дужина лечења трошкови лечења пацијената са ВАП-ом су значајно већи у односу на пацијенте који немају ВАП. Имајући у виду чињеницу да у нашој земљи до сада нису рађене фармакоекономске анализе лечења ВАП-а, постоји потреба да се испитају трошкови лечења ВАП-а.

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

### **Циљеви:**

- Утврдити значајне факторе који доводе до смртог исхода код особа са пнеумонијом после вештачке вентилације и одредити њихов релативни значај.
- Утврдити трошкове лечења болничке пнеумоније у интензивној нези.

**Значај.** Резултати ове тезе ће указати на факторе ризика за смртни исход болничких пнеумонија, што ће омогућити превентивно деловање током лечења пнеумоније. Такође ће се сагледати трошкови лечења болничке пнеумоније, што ће помоћи боље планирање буџета за финансирање јединица интензивне неге у Србији.

## **2.6 Веза са досадашњим истраживањима**

На основу резултата већег броја радова може се очекивати да ће АПАЦХЕ 2 скор бити независан фактор ризика за морталитет. У раду Гурсел ет ал (2006) је показано да су вредности АПАЦХЕ 2-ВАП скорa (измерене 1. дана ВАП)  $>16$  независан фактор ризика за морталитет код пацијената са ВАП-ом. Повезаност АПАЦХЕ 2-ВАП скорa са морталитетом је показана и у раду Релло ет ал (1997), где је код АПАЦХЕ-ВАП  $> 20$  морталитет био око 100%. АПАЦХЕ 2 скор на пријему у интензивну негу (ИЦУ) није фактор ризика за морталитет, јер су и преживели и умрли имали сличан АПАЦХЕ 2 скор на пријему.

Слично томе, Лероу ет ал (2003) и Фроон ет ал (1998) су показали да се САПС 2 скор на пријему у ИЦУ не разликује значајно између преживелих и умрлих пацијената са ВАП-ом. Аутори су показали да је САПС 2-ВАП скор био већи код умрлих него код преживелих и вредности  $> 37$  биле су независан фактор ризика за морталитет услед ВАП-а.

Сепсом индукована лимфоцитопенија је повезана са имунокомпромитованошћу и морталитетом. У раду Цомбес ет ал (2007) показано је да је број леукоцита повезан са морталитетом, односно код пацијената који су умрли број леукоцита је био већи него код преживелих, што је објашњено генерализованим инфламаторним стањем које доводи до смртог исхода.

Пацијенти који су умрли у току 28 дана од почетка болести били су старији, чешће жене, са тежом болешћу (СОФА 1., 3. и 8. дана од почетка ВАП), чешће су имали полимикробну инфекцију (1. дана), чешће су имали инфекцију са неферментишућим Грам-негативним бактеријама (1., 3. и 8. дана од почетка ВАП) и имали су знаке тежег оштећења плућа 1. и 8. дана од почетка болести.

МДР патогени су повезани са дужом хоспитализацијом у ИЦУ и већим морталитетом, што се може објаснити тежином њиховог лечења и тешким општим стањем пацијената инфицираних са МДР. Са друге стране, постоје студије где није показан већи морталитет услед МДР.

У раду Мусцедере ет ал (2008) је показано да ЦПИС скор корелира са морталитетом. У овом раду су идентификовани и други фактори ризика као што су: МОДС првог дана ВАП-а и температура првог дана ВАП-а (што је температура већа, морталитет је био мањи), број коморбидитета и примарна дијагноза на пријему (неуролошка болест, респираторна инсуфицијенција).

У раду Тејерина ет ал (2006) и Луна ет ал (2003) је показано да је код умрлих пацијената однос ПаО<sub>2</sub>/ФиО<sub>2</sub> био мањи на дан дијагнозе ВАП-а и у току целог периода праћења. Други фактори ризика за смртни исход били су: шок и АБИ у моменту дг ВАП и тежина болести, АРДС и сепса на пријему у ИЦУ.

У радовима Целлис ет ал (1998) и Торрес ет ал (1990) су идентификовани следећи независни фактори ризика за морталитет: тежина придружене болести као узрока хоспитализације у ИЦУ, тежина пнеумоније пер се, погоршање респираторне инсуфицијенције, постојање фаталне придружене болести, шок, неадекватна антибиотска терапија, категорија пацијента (хируршки, нехируршки) и билатералне промене на ртг-у.

У раду Муеллер ет ал (2005) је показано да је примена неадекватне емпиријске терапије независан ФР за смртни исход код пацијената са ВАП-ом.

Међу коморбидитетима, коронарна болест срца се показала као независан ФР за морталитет у раду Коллеф ет ал (2008). Ови аутори су такође показали да употреба вазопресора, пнеумонија и сепса као дијагнозе на пријему у ИЦУ представљају независне факторе ризика за морталитет. Примена неадекватне емпиријске терапије и касна примена адекватне емпиријске терапије (>24х у односу на БАЛ) су биле значајно чешће код умрлих пацијената. Пацијенти код којих је терапијски режим након иницијалне терапије био деескалиран имали су већу стопу преживљавања у поређењу са пацијентима код којих се иницијални режим није мењао или ескалирао.

Агхбат К ет ал (2007) су показали да бактеријемија представља независан фактор ризика за смртни исход код пацијената са ВАП-ом.

У раду Ирибаррен ет ал (2009) код раног ВАП-а је утврђена повезаност између леталитета и примене назогастричне сонде. Релативни ризик за смртни исход је био већи код претходне неуролошке болести и неуролошке коме. Међутим, мултиваријантном анализом нису били идентификовани независни фактори ризика [20].

Са тачке гледишта система за заштиту здравља важно је знати економске консеквенце ВАП-а на индивидуални здравствени систем да би се ангажовали одговарајући ресурси сразмерни постојећем проблему у циљу побољшања исхода ВАП-а. У раду Коллеф ет ал (2008) је показано да су укупни трошкови лечења пацијената који су добили адекватну емпиријску терапију били слични трошковима

лечења код пацијената који нису добили адекватну емпиријску терапију. Укупни трошкови лечења су били линеарно пропорционални дужини хоспитализације, на коју је највише утицао морталитет. У раду Мусцедере ет ал који се бавио утицајем ВАП-а на Канадски здравствени систем показано је да ВАП по једном случају кошта око 11500 долара и да је заслужан за око 230 смрти годишње и око 17 хиљада додатних дана у ИЦУ. Највећи део трошкова ВАП-а потиче од цене кревета у ИЦУ и продужења хоспитализације у ИЦУ услед ВАП-а.

## 2.7 Методе истраживања

**Врста студије.** Дизајн испитивања је студија случај-контрола. Случајеви и контроле ће бити издвојени из популације пацијената који су били хоспитализовани у пулмолошкој ИЦУ Института за плућне болести у Сремској Каменици у периоду од јануара 2010. до јануара 2012. године. Подаци ће се прикупљати проспективно и анализирати ретроспективно из историја болести пацијената. За ово испитивање добијена је сагласност Етичког одбора Института.

Од пацијената са микробиолошки потврђеним ВАП-ом издвојиће се пацијенти са анализираним исходом (смртни исход) (*случајеви*) и пацијенти који су преживели (*контроле*). Након тога, из документације обе групе испитаника ће се утврђивати у којој мери су случајеви и контроле били изложени факторима ризика (независне варијабле). Сваки случај ће бити упарен са по две контроле (1:2) према следећим критеријумима: 1) узраст ( $\pm 5$  година); 2) пол; 3) уколико буде више од две одговарајуће контроле, предност ће се дати контроли са најближим датумом пријема у ИЦУ.

**Популација која се истражује.** У испитивање ће бити укључени сви пацијенти старији од 18 година који су у току хоспитализације у јединици интензивне неге (ИЦУ) развили ВАП који је потврђен микробиолошки, квантитативном методом из узорака узетих путем ендотрахеалног аспирата (ЕТА). У испитивање неће бити укључени пацијенти млађи од 18 година, пацијенти који су били на механичкој вентилацији (МВ)  $\geq 48$  сата пре пријема у ИЦУ и пацијенти код којих не постоји микробиолошка потврда ВАП-а (није изолован узрочник, колонизација – пораст бактерија  $< 10^4$  цфу/мл за ЕТА или контаминација).

Уколико пацијент испуњава критеријуме за постављање клиничке сумње на ВАП (нови или прогресивни инфилтрати на РДГ плућа и најмање два од следећег: температура  $> 38$  °Ц; леукоцитоза  $> 11 \times 10^9$ /л или леукопенија  $< 4 \times 10^9$ /л и пурулентни секрет) пратиће се примена емпиријске антибиотске терапије у складу са примарном дијагнозом, коморбидитетима, претходном применом антибиотика, претходним трајањем хоспитализације и резултатима бактериолошког испитивања..

**Варијабле које се мере у студији**

**Независне варијабле (узроци):**

Пратиће се параметри на пријему пацијената у ИЦУ, на дан постављања клиничке сумње на ВАП и параметри који ће се пратити сваког дана хоспитализације до отпуста.

Параметри који ће се пратити на пријему у ИЦУ:

- дужина хоспитализације пре пријема у ИЦУ (у данима)
- дијагноза на пријему
- коморбидитети
- скорови: АПАЦХЕ 2 , САПС; СОФА; ОДИН, МОДС и Индекс повреде плућа
- претходна примена антибиотика (врста антибиотика и дужина примене)
- респираторни или срчани застој уназад 24 сата пре пријема у ИЦУ

Параметри који ће се анализирати у време постављања клиничке сумње за ВАП:

- трајање механичке вентилације пре почетка ВАП (рани/касни ВАП)
- АПАЦХЕ 2 скор и САПС 2 скор 1. дана ВАП-а, односно постављања клиничке сумње на ВАП
- СОФА, ОДИН, МОДС скор, ЦПИС скор и Индекс повреде плућа - 1., 3. дана и 8. дана од постављања клиничке сумње на ВАП.
- Прокалцитонин (1., 4. и 7. дана од постављања клиничке сумње на ВАП)
- почетак примене антибиотика у односу на почетак ВАП-а (> 24 сата или < 24 сата)

Параметри који ће се пратити сваког дана у току боравка у ИЦУ:

- клинички знаци за ВАП: температура, леукоцити, обилност ендотрахеалне секреције, гасне анализе и ПаО<sub>2</sub>/ФиО<sub>2</sub>
- начин исхране (ентерална vs парентерална)

Други параметри који ће се пратити у току боравка у ИЦУ:

- интервенције и компликације: реинтубација; трахеостома; АРДС; акутна бубрежна инсуфицијенција, инсуфицијенција јетре; дисеминована интраваскуларна коагулација; бактеријемија, сепса, шок;
- изоловани узрочници и њихова осетљивост на примењену антибиотску терапију (антибиограм) 1. дана
- рекурентна инфекција (релапс, суперинфекција)
- дужина лечења ВАП-а антибиотцима и дани без антибиотика и без МВ
- примена вазопресора, седатива, инхибитора протонске пумпе, неуромишићних блокатора, кортикостероида
- примена трансфузије.

#### **Фармакоекономска анализа**

За сваког пацијента који је испунио критеријуме за укључивање у испитивање биће израчунати трошкови хоспитализације у ИЦУ, биће праћени параметри који указују на адекватност примењене иницијалне антибиотске терапије, ескалација, односно деескалација иницијалног антибиотског режима, и након тога ће се упоредити трошкови хоспитализације код случајева и контрола. Користиће се метода трошкови/ефекат за поређење разлике у цени две или више интервенција, а резултати ће се мерити у истим јединицама (пацијенти код којих је постигнуто клиничко излечење). Ова анализа омогућава да се одреди колико трошкови одговарају

ефикасности лечења и да се одабере најбоља алтернатива код које ће овај однос бити најмањи.

Директни трошкови укључују:

- трошкови пребивања пацијената у ИЦУ
- трошкови интервенција и лабораторијских анализа
- трошкови терапије (основне антибиотске терапије, додатне антибиотске терапије која је прописана због неефикасности основне терапије и других лекова)

Индијектни трошкови се неће испитивати, јер је тешко одредити да ли је трајање привремене онеспособљености за рад повезано са основном болешћу или нозокомијалном инфекцијом.

### **Зависна варијабла (исход)**

Исход који се анализира је смрт у року од 28 дана од почетка ВАП-а.

**Снага студије и величина узорка.** На основу података из радова који су се бавили сличном темом одређени су независни фактори ризика за смртни исход. Величина узорка је израчуната на основу података из ових радова тј. за континуиране варијабле узета је разлика између две средње вредности ( $\bar{x}$ ) и њихова СД, односно за категоричке варијабле узета је изложеност (%) и *odds ratio* (OR). Величина узорка је израчуната за вероватноћу грешке тип 1 (алфа) 0,05 и вероватноћу грешке тип 2 (бета) 0,2. Величина узорка је израчуната коришћењем Г\*Power софтвера за следећу независну варијаблу: **АПАЦХЕ 2 (ВАП)**: Подаци из рада Коллеф ет ал (2008) показују да је разлика између парова случај-контрола 7,5, са СД 4,4 и 5,3. Уколико је то тачно, треба испитати **5 парова** да би се одбацила нулта хипотеза. Снага студије је 0,91. Подаци из рада Ирибарен ет ал (2009) показују да је разлика између парова случај-контрола 2,7 са СД 5,9 и 6,0. Уколико је то тачно, треба испитати **32 пара** случај-контрола да би се одбацила нулта хипотеза. Снага студије је 0,81. Подаци из рада Гурсел ет ал (2006) показују да је разлика између парова случај-контрола 7 са СД 6 и 5. Уколико је то тачно, треба испитати **9 парова** случај-контрола да би се одбацила нулта хипотеза. Снага студије је 0,96. Подаци из рада Хуанг (2010) показују да је разлика између парова 6,44 са СД 5,60 и 4,12. Уколико је то тачно, треба испитати **6 парова** случај-контрола да би се одбацила нулта хипотеза. Израчуната статистичка снага студије је 0,85.

**Статистичка обрада података.** Прикупљени подаци ће бити унети у компјутерску базу података, а за обраду података ће се користити програм СПСС. Дескриптивне статистике ће бити генерисане за све варијабле у студији, укључујући средњу и стандардну девијацију за континуиране варијабле са нормалном дистрибуцијом и релативне фреквенце за категоричке варијабле. За континуиране варијабле значајност разлика ће се тестирати параметријским (Студент т-тест) и непараметријским тестовима (Ман-Витни У тест) у случају неправилне дистрибуције података. За категоричке варијабле ће се користити Пеарсон хи-квадрат тест и Фишеров тест. Подаци ће се сматрати статистички значајним уколико је  $p < 0,05$ . Униваријабилна повезаност испитиваних варијабли са исходом ће бити процењена уз помоћ логистичке регресије за сваку варијаблу понаособ. Након тога ће се урадити модел мултипле логистичке регресије са искључењем варијабли које прелазе праг од  $p > 0,05$ . Резултати ће бити презентовани текстуално, табеларно и графички.

## 2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова докторска теза ће допринети познавању фактора који доводе до настанка смртог исхода код пнеумоније после вештачке вентилације у интензивној нези. Резултати ове тезе ће побољшати квалитет лечења пацијената у интензивној нези, јер ће утицати на израду протокола лечења који ће предвидети мере за отклањање или ублажавање фактора ризика. Очекује се и да ће трошкови лечења у интензивној нези бити веома високи, као и да ће велики удео у трошковима бити проузрокован неадекватном употребом лекова. Сагледавање трошкова ће омогућити рационалније планирање буџета за јединице интензивне неге у Србији.

## 2.9 Оквирни садржај дисертације

Пнеумонија узрокована механичком вентилацијом (ВАП) је најчешћа нозокомијална инфекција у јединицама интензивне неге (ИЦУ) која је праћена високим морталитетом. ВАП значајно повећава трошкове лечења пацијената у ИЦУ.

Циљ испитивања је да се одреде фактори ризика за смртни исход код пацијената са ВАП-ом и процене трошкови лечења ВАП-а у пулмолошкој ИЦУ.

Дизајн испитивања је студија случај-контрола. Сваки случај (смртни исход) ће бити упарен са по две контроле (преживели) према узрасту ( $\pm 5$  година) и полу.

Хипотеза студије је да на пријему у ИЦУ и у моменту клиничке сумње на ВАП постоје независни фактори ризика (као што су АПАЦХЕ 2, ЦПИС, САПС 2 и СОФА скорови, септички шок и хемодијализа) на основу којих се може проценити ризик од смртог исхода.

Друга хипотеза је да су трошкови лечења пацијената са ВАП-ом значајно већи у односу на пацијенте који немају ВАП и да неадекватна емпиријска антибиотска терапија значајно повећава укупне трошкове лечења ВАП-а

## 2.10 Научна област дисертације

Медицина. Уже области интензивна нега и фармакоекономија.

## 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. доц. др Јасна Јевђић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

**3. доц. др Предраг Стевановић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија.



## **Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег научног рада (одбрањене магистарске тезе) и публикованих радова, др Влада Цекић 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 смртни исход лечења пнеумоније после вештачке вентилације.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Владе Цекић бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају фактори који утичу на смртни исход лечења пнеумоније после вештачке вентилације.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Владе Цекић** под називом **„Анализа фактора ризика за смртни исход код пацијената са пнеумонијом после механичке вентилације и фармакоекономска анализа трошкова хоспитализације у јединици интензивне неге”** 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

---

**доц. др Јасна Јевђић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

---

**доц. др Предраг Стевановић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија

---

У Крагујевцу, 1.6.2011.

