

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 12.12.2019.године, одлуком IV-03-989/28 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге“ кандидата др Дејана Алексића у следећем саставу:

1. Проф. др Гордана Тончев, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник;
2. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
3. Проф. др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Дејана Алексића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Дејана Алексића под називом „Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге“ урађена под менторством доц. др Срђана

Стефановића, доцента Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Клиничка фармација, представља оригиналну научну студију која се бави анализом фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената са акутним можданим ударом (АМУ) у јединици неуролошке интензивне неге (ЈНИН).

АМУ је фокални или ређе глобални поремећај функције мозга који настаје као последица смањене циркулације крви у мозгу и недовољне количине хранљивих материја за потребе нервних ћелија. Основна подела АМУ је на акутни исхемијски мождани удар (АИМУ), интрацеребралну хеморагију (ИЦХ) и на субарахноидалну хеморагију (САХ). АМУ, као ургентно неуролошко стање, захтева хоспитализацију у ЈНИН. У Србији је АМУ водећи узрок смрти код жена и други узрок смрти код мушкараца. Показано је да је АМУ први узрок смртности у хоспиталним условима у Србији. Бројни су фактори ризика за АМУ који захтевају фармакотерапију као и коморбидитети који прате ово обољење (хипертензија (ХТА), дијабетес мелитус (ДМ), дислипидемија, атријална фибрилација (АФ), кардиомиопатија, срчана слабост, хронична бубрежна слабост, депресија,...) због чега су ови пацијенти често изложени полифармацији. У терапији овог обољења веома су важне мере секундарне превенције које подразумевају фармакотерапију (примена статина, диуретика, бета блокатора, калцијумских антагониста, инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима, кардиотоничних гликозида, нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ), антидепресива, анксиолитика, антипсихотика, инхибитора протонске пумпе, блокатора Х₂ рецептора, ...) фактора ризика, коморбидитета и примену антиагрегационе и/или антикоагулантне терапије.

Потенцијалне интеракције лекова (ПИЛ) су интеракције између два лека унутар истог организма са могућим утицајем на клиничке ефекте једног и/или оба лека. Учесталост ПИЛ код пацијената са АИМУ се креће у распону од 61% до 89,5%, а најчешће укључене групе лекова у ПИЛ су антиагрегациона терапија, антихипертензиви и статини. Фактори ризика за ПИЛ у јединици интензивне неге (ЈИН) су број прописаних лекова, дужина хоспитализације, године старости пацијената, пол, коморбидитети, цена лечења. Ризик од АИМУ код пацијената који су користили антипсихотике најмање месец дана пре АИМУ је повећан код употребе рисперидона и кветиапина.

Фокус група и делфи процес су квалитативне методе које могу допринети спознаји фактора ризика у вези са ПИЛ које није могуће добити квантитативним методама истраживања, захваљујући знању и искуству стручњака који у њима учествују.

Резултати овог истраживања, осмишљеног као метод триангулације (квантитативни део истраживања удружен са две методе квалитативног истраживања) су показали да су сви пацијенти са АИМУ (n=696) били изложени најмање једној ПИЛ, док је учесталост идентичне појаве забележена код 98,2% пацијената са ИЦХ (n=110), односно код 92,3% са САХ (n=26). Аспирин, диклофенак и варфарин били су најчешћи лекови укључени у ПИЛ. Цефтриаксон/соли калцијума, кеторолак/аспирин и метоклопрамид/рисперидон су биле најчешће контраиндиковане ПИЛ. Контраиндиковане ПИЛ су биле забележене код 16% пацијената са АИМУ и код 20% са ИЦХ. Број лекова и примена антипсихотика (најчешће рисперидона) у терапији значајно је повећала вероватноћу за контраиндиковане ПИЛ код АИМУ, а број фармаколошко-хемијских подгрупа и примена антикоагулантне терапије (нискомолекуларни хепарин и варфарин) код пацијената са ИЦХ. Интервју методом фокус групе је показао да је решење за слабо познавање проблема ПИЛ код неуролога континуирана медицинска едукација свих актера који учествују у прописивању терапије и о *online* идентификаторима за ПИЛ и њихово рутинско коришћење код пацијената са АМУ. Стручњаци у делфи процесу су се сложили да је потребно дефинисати препоруке у виду водича медицине засноване на доказима о ПИЛ код оболелих од АМУ.

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

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем база података „*PubMed*“, „*Cochrane database of systematic reviews*“, „*SCIndex*“ „*Scopus*“ и „*Google Scholar*“, помоћу следећих кључних речи: „*online checkers*“, „*Micromedex*“, „*potential drug-drug interactions*“, „*stroke*“, „*risk factors*“, „*risperidone*“ нису пронађена истраживања сличног дизајна и методолошког приступа. На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Дејана Алексића под називом „Анализа фактора ризика за настапак непожељних интеракција лекова код

пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3 Преглед остварених резултат рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Дејан Алексић је рођен 25.04.1987.године у Краљеву. Завршио је средњу медицинску школу у Краљеву 2006.године. На Медицинском факултету Универзитета у Београду дипломирао је у септембру 2012. године са просечном оценом 9.78. Током студија био је носилац награде за најбољег студента 4.године студија, школске 2009/10.године. Докторске академске студије, смер Неуронауке, уписао је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу у октобру 2012. године. Усмени докторски испит положио је 2014. године са оценом 10 (десет). Студије здравствене специјализације из области неурологије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 01.06.2016. године.

Током школовања био је стипендиста Фонда за младе таленте Републике Србије (школске 2011/12. године), Министарства вере и дијаспоре (школске 2011/12. године) и Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије за стипендирање студената докторских академских студија и укључивање у научно-истраживачке пројекте Министарства (2013-2014.године).

Од 05.05.2014.године запослен је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, прво као сарадник у настави (2014-2016), затим као истраживач приправник (2016-2019) и тренутно као истраживач сарадник (2019-) на предмету Неурологија. На Клиници за неурологију Клиничког центра Крагујевац посао лекара обавља од 15.10.2013.године, најпре у својству волонтера, а од 01.06.2016.као специјализант неурологије (актуелно је 4. година специјализације из области неурологије).

Кандидат је аутор и коаутор већег броја научних радова који су објављени у часописима индексираним на *SCI* листи: 7 публикација категорије M20 (у 3 први аутор) и 8 публикација категорије M50 (у 1 први аутор). Учесник је бројних конгреса од

националног и међународног значаја као први аутор или коаутор презентованих научних радова. Говори енглески језик. Познаје рад и самостално користи рачунаре.

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

Кандидат др Дејан Алексић је први аутор у научном раду који је публикован у часопису индексираном на *SCI* листи чији су резултати саставни део докторске дисертације (рад под редним бројем 1), чиме је испунио услов за одбрану докторске дисертације:

1. **Aleksic DZ**, Jankovic SM, Milosavljevic MN, Toncev GL, Miletic Drakulic SD, Stefanovic SM. Potential drug-drug interactions in acute ischemic stroke patients at the neurological intensive care unit. *Open Med (Wars)*. 2019; 14:813-826. DOI: 10.1515/med-2019-0093. **M22**
2. **Aleksic DZ**, Milosavljevic MN, Bukonjic AM, Milovanovic JR, Protrka ZM, Radonjic VB, Jankovic SM, Stefanovic SM. Translation to Serbian, cultural adaptation, reliability testing and validation of the questionnaire estimating the fear of injections. *Vojnosanit Pregl* 2019; 76(2): 202-209. DOI: 10.2298/VSP170412087A **M23**
3. **Aleksic D**, Miletic Drakulic S, Boskovic Matic T, Simovic S, Toncev G. Unusual case of stroke related to *Kocuria Kristinae* endocarditis treated with surgical procedure. *Hippokratia*. 2016; 20(3): 231-234. **M23**

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

Урађено истраживање је спроведено у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењени материјал и метод су идентични са одобреним у пријави тезе. Наслов докторске дисертације и урађено истраживање се поклапају. Докторска дисертација кандидата др Дејана Алексића садржи следећа поглавља: увод, циљ истраживања, материјал и метод, резултате, дискусију, закључак и литературу. Написана је на 129 страна и садржи 32 табеле и 13 графикана. Поглавље „Литература“ садржи 215 цитираних библиографских јединица из научних публикација.

Кандидат је у уводном делу докторске дисертације свеобухватно уз навођење релевантне савремене литературе, на јасан и прецизан начин, приказао актуелна знања о

факторима ризика за настанак ПИЛ код пацијената са АМУ и код пацијената који се лече у ЈИН.

Циљеви и хипотезе у докторској дисертацији су јасно наведене и у складу са одобреном пријавом докторске дисертације. Главни циљеви су били да се утврди учесталост ПИЛ код пацијената са АМУ и истражи утицај фактора ризика који имају значајан утицај на изложеност контраиндикованим ПИЛ.

Кандидат је детаљно, и у складу са пријавом докторске дисертације, приказао све методе коришћене током ове студије у делу докторске дисертације „Материјал и метод“.

У делу „Резултати“ приказано је да је значајан проценат пацијената са АМУ имао бројне коморбидитете и факторе ризика. Забележена је висока учесталост ХТА, кардиомиопатије, АФ и ДМ. Код пацијената у току хоспитализације су се развиле компликације у виду акутног поремећаја гликорегулације, акутног поремећаја бубрежне функције и повишене телесне температуре. Пацијенти су примали велики број лекова по дану хоспитализације и код већине пацијената је била ординирана антибиотска терапија, док је значајан проценат примао антикоагулантну терапију, статине и двојну антиагрегациону терапију. Антипсихотици су били прописани код око 20% пацијената.

Забележена је веома висока учесталост ПИЛ код пацијената са АИМУ, ИЦХ и САХ. Тешке ПИЛ су биле забележене код од 84,6% са САХ до 97,8% са АИМУ, док су контраиндиковане ПИЛ биле код 16% код АИМУ до 30,8% пацијената са САХ.

Код пацијената са АИМУ је показана корелација укупног броја ПИЛ и дужине хоспитализације, укупног броја прописаних лекова, и броја дијагноза, док је код ИЦХ уочена корелација укупног броја ПИЛ и броја дијагноза, дужине хоспитализације и броја фармаколошко-хемијских подгрупа, а код САХ између укупног броја ПИЛ и броја дијагноза, броја прописаних лекова. Цефтриаксон/соли калцијума је била најчешћа контраиндикована ПИЛ у све три групе пацијената, затим кеторолак/аспирин код АИМУ, метоклопрамид/рисперидон у све три групе, и кеторолак/диклофен код ИЦХ. Најчешће тешке ПИЛ су биле аспирин/диклофенак код АИМУ, диклофенак/фуросемид код свих група, аспирин/фуросемид код АИМУ и фосиноприл и еналаприл/калијум хлорид код ИЦХ. Три лека која су процентуално била највише заступљена у ПИЛ су била аспирин, диклофенак и варфарин код АИМУ, диклофенак, дигоксин и кеторолак код ИЦХ и диклофенак, рамиприл и Рингеров раствор код САХ. Смртни исход је забележен чешће у

групи пацијената са контраиндикованим ПИЛ него у групи болесника без ових ПИЛ (43,2% према 32,4%) код болесника са АИМУ. Анализом групе пацијената са АИМУ добијено је да су битни фактори ризика за контраиндиковане ПИЛ примена антипсихотика и број прописаних лекова. Код ИЦХ од важних фактора ризика за контраиндиковане ПИЛ издвојили су се број фармаколошко-хемијских подгрупа и примена антикоагулантне терапије.

У склопу фокус групе неуролози су истакли да се у току школовања и свакодневног рада нису сусретали са проверавачима интеракција лекова. Такође је наглашено да би сагледавање интеракција лекова у свакодневном неуролошком клиничком раду представљало велики изазов због недостатка времена. Решења за наведене проблеме могу бити да се у ЈНИН на видна места поставе табеле са најчешћим ПИЛ код пацијената са АИМУ, прављење мини-водича или брошуре од стране клиничких фармаколога, едукација свих заинтересованих субјеката, примена рутинског коришћења *online* проверавача за ПИЛ у свакодневној пракси и увођење програма електронског прописивања са алармом који у току уношења лекова упозорава на ПИЛ.

Према концензусу стручњака из делфи групе подгрупе пацијената са АИМУ који су у посебном ризику од ПИЛ јесу старији пацијенти, пацијенти са већим бројем коморбидитета, политерапијом, компромитованом функцијом кардиоваскуларног система, метаболичким дистрес синдромима, патологијом хепатобилијарног и реналног система, АФ, септичним синдромима и аутоимуним болестима. Фактори који би могли бити важни за велику изложеност пацијената са АИМУ потенцијалним интеракцијама лекова су: старија животна доб, нарушеност адаптационо-компензаторних механизма организма, могућа смањена функција јетре и бубрега, бројни коморбидитети, полифармација, одређене групе лекова као што су антикоагулантна терапија, антибиотици и бројне компликације током лечења код ове групе пацијената. Групе лекова који имају посебно велику учесталост у ПИЛ су неуролептици, антиепилептици, антибиотици, антеагрегациони лекови, антимицитици, НСАИЛ, кардиотонични гликозиди, амјодарон и аминофилин.

У поглављу „Дискусија“ су адекватно и детаљно коментарисани резултати истраживања и показана повезаност са резултатима других истраживања из исте области.

Приказане су сличности и разлике са резултатима учесталости ПИЛ и фактора ризика за ПИЛ код пацијената у ЈИН других сличних истраживања.

Цитирано је 215 библиографских јединица из научних публикација и коришћена литература је адекватна према обиму, садржају и квалитету и релевантности.

На основу претходно изнетих података докторска дисертација кандидата др Дејана Алексића под називом **„Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге“** у потпуности одговара пријављеној теми дисертације по обиму и квалитету израде.

2.5 Научни резултати докторске дисертације

Резултати истраживања показали су да је учесталост ПИЛ током хоспитализације код пацијената са АМУ је веома висока (92,3-100%) у зависности од врсте можданог удара. Код АИМУ учесталост ПИЛ према тежини се кретала од 16% за контраиндиковане ПИЛ до 97,8% пацијената за тешке ПИЛ. Код ИЦХ учесталост ПИЛ се кретала од 20% пацијената за контраиндиковане ПИЛ до 90,9% пацијената за тешке и средње тешке ПИЛ. Код САХ учесталост ПИЛ се кретала од 30,8% пацијената за контраиндикове до 84,6% за тешке и средње тешке ПИЛ. Већи укупан број лекова прописаних током хоспитализације био је један од најважнијих фактора ризика за контраиндиковане ПИЛ код пацијената са АИМУ. Лекови из Ц (кардиоваскуларни систем) и Н (нервни систем) групе према анатомско-терапијско-хемијској (АТС) класификацији су најчешћи лекови у забележеним ПИЛ код пацијената са АИМУ, ИЦХ и САХ. Антипсихотици су се издвојили као важан фактор ризика за контраиндиковане ПИЛ код АИМУ. Антикоагулантна терапија је била чешће прописивана пацијентима са контраиндикованим ПИЛ у групи са ИЦХ и представља значајан фактор ризика у овој групи пацијената. Смртни исход је забележен чешће у групи пацијената са контраиндикованим ПИЛ него у групи болесника без ових ПИЛ у групи оболелих од АИМУ.

Резултати урађеног фокусгрупног интервјуа о ПИЛ код пацијената са АМУ који се лече у ЈИНИН показали су следеће најважније закључке: Клинички фармаколози и фармацеут су били информисани о постојању *online* проверача за ПИЛ и поседују искуство у коришћењу истих, док, са друге стране, неуролози су исказали непознавање

тог аспекта проблема ПИЛ. Сагледавање интеракција лекова за једног сложеног пацијента захтева значајно време, што у свакодневном неуролошком клиничком раду представља велики изазов. Предлози за побошљање стања у области ПИЛ код пацијената у ЈНИН су: додатна едукација свих неуролога у Клиници за неурологију о свеукупном проблему интеракција лекова; увођење рутинског коришћења *online* проверавача за ПИЛ у свакодневној пракси; у ЈНИН на видна места треба окачити табеле са најчешћим ПИЛ код пацијената са АМУ; прављење мини-водича или брошуре од стране клиничких фармаколога о најчешћим и најтежим ПИЛ код пацијената са АМУ; увођење програма електронског прописивања са алармом који у току прописивања и уношења лекова упозорава на ПИЛ.

Група стручњака која је учествовала у делфи процесу допринела је својим концензусом око следећих резултата. Сложили су се да би фактори који би могли бити важни за велику изложеност ПИЛ пацијената са АИМУ старија животна доб, нарушеност адаптационо-компензаторних механизма организма, могућа смањена функција јетре и бубрега, бројни коморбидитети, полифармација, одређене групе лекова који примају пацијенти са АИМУ као што је антикоагулантна терапија, антибиотици и бројне компликације током лечења код ове групе пацијената. Консензус је постигнут да су следеће подгрупе пацијената са АИМУ у посебном ризику од ПИЛ: старији пацијенти, пацијенти са већим бројем коморбидитета, политерапијом, компромитованом функцијом кардиоваскуларног система, метаболичким дистрес синдромима, патологијом хепатобилијарног и реналног система, АФ, септичним синдромима, и аутоимуним болестима. Групе лекова које имају посебно велику учесталост у ПИЛ су неуролептици, антиепилептици, антибиотици, антеагрегациони лекови, антимиотици, НСАИЛ, кардиотонични гликозиди, амјодарон, аминофилин. Група стручњака у делфи процесу се усагласила о следећим мерама које се на нивоу појединца и на нивоу Републике Србије могу применити да би се смањила учесталост ПИЛ код АИМУ у ЈНИН: едукација о ПИЛ на нивоу основних и интегрисаних академских студија медицине, на нивоу здравствених специјализација, младих лекара као и едукација неуролога кроз разне врсте континуиране медицинске едукације (КМЕ); увођење интернет *online* проверавача за ПИЛ у свакодневну клиничку праксу у ЈНИН; додељивање важније улоге клиничком фармакологу у свакодневној неуролошкој пракси, а посебно у откривању и превенцији ПИЛ код

пацијената са АИМУ у ЈНИН; формирање тима експерата (из области клиничке фармакологије и лекара ЈНИН) који би путем разних метода едукације (нпр. преко штампаног материјала) представио клинички најзначајније ПИЛ; дефинисање препорука/водича медицине засноване на доказима о ПИЛ код оболелих од АИМУ.

2.6 Примењивост и корисност резултат у теорији и пракси

Резултати овог истраживања показују велику учесталост ПИЛ код пацијената са АМУ. Резултати истичу значајност броја лекова као фактора ризика и посебну улогу антипсихотика као групе лекова као фактора ризика за контраиндиковане ПИЛ код пацијената са АИМУ и значај антикоагулантне терапије код пацијената са ИЦХ за изложеност овој врсти ПИЛ. Чланови фокус групе су се сложили да би увођење програма електронског прописивања у ЈНИН са алармом који у току прописивања и уношења лекова упозорава на ПИЛ био један од начина да се смањи учесталост ПИЛ. Стручњаци из делфи процеса су постигли концензус о дефинисању препорука/водича медицине засноване на доказима о ПИЛ код оболелих од АИМУ.

2.7 Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације су објављени као оригинални научни рад у часопису који је индексиран на *SCI* листи (категорија M22):

1. **Aleksic DZ**, Jankovic SM, Milosavljevic MN, Toncev GL, Miletic Drakulic SD, Stefanovic SM. Potential drug-drug interactions in acute ischemic stroke patients at the neurological intensive care unit. *Open Med (Wars)*. 2019; 14:813-826. DOI: 10.1515/med-2019-0093.

Резултати су такође представљени у облику оралног излагања и постер презентација на домаћим и међународним скуповима неуролога.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Дејана Алексића под називом **„Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге“** сматра да је истраживање које је представљено у саставу дисертације засновано на актуелним научним сазнањима и исправној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Дејана Алексића, урађена под менторством доц. др Срђана Стефановића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге“** кандидата др Дејана Алексића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Гордана Тончев, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник;



Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија;
члан;



Проф. др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, члан



У Крагујевцу, _____ 2019.године