

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-9476/3-1, од 30.09.2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Дејана Алексића, под називом:

„Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге“

Чланови комисије су:

1. Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник
2. Проф. др Светлана Милетић-Дракулић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан
3. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија, члан

На основу увида у приложену документацију, комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат Дејан Алексић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Дејан Алексић је рођен 25.04.1987. године у Краљеву где је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет Универзитета у Београду завршио је 2012. године са просечном оценом 9.78. У периоду студирања био је стипендиста Министарства просвете и науке у периоду од 2006-2011, у школској 2011/2012. години био је стипендиста Фонда за младе таленте „Доситеја“ и у школској 2011/2012. године стипендиста Конгреса српског уједињења и Задужбине „Студеница“ под покровитељством Министарства вере и дијаспоре.

Уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер неуронауке, школске 2012/2013. године као стипендиста докторанд Министарства просвете, науке и технолошког развоја где је положио све испите и усмени докторски испит са оценом 10,0.

Ради као сарадник у настави, ужа научна област Неурологија, од маја 2014. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Лекар волонтер је у Клиници за неурологију од октобра 2013. године.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге“

Предмет: Откривање фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге, анализа фактора ризика и мере које се могу применити да би се њихова учесталост смањила.

Хипотезе:

1.Године старости пацијента су фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у јединици интензивне неге

2.Број прописаних лекова је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у јединици интензивне неге

3. Број дијагноза пацијента је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у јединици интензивне неге
4. Трајање хоспитализације је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у јединици интензивне неге
5. Одређени витални и лабораторијски параметри могу представљати фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у јединици интензивне неге
6. Број различитих Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) група лекова који је пацијенту прописан је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у јединици интензивне неге
7. Број различитих терапијских група лекова који је пацијенту прописан је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у јединици интензивне неге
8. Инсуфицијенција бубрега је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у јединици интензивне неге
9. Пол је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у јединици интензивне неге

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат Дејан Алексић је у часопису од националног значаја са рецензијом, објавио рад у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Aleksic D, Bukonjic A, Stefanovic S. Non-opioid analgesics consumption at the surgery departments of a secondary care hospital in general hospital in Kraljevo, Serbia. Ser J Exp Clin Res 2015; 16 (3): 229-233 **M52**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Истовремено коришћење два лека или више лекова представља могућност настанка непожељних интеракција између тих лекова. Као последица интеракције може доћи до смањења и/или повећања ефеката једног и/или другог лека, што може повећати ризик за

настанак непожељне реакције, токсичности, повећати трошкове лечења, морбидитет и морталитет. Значај интеракција лекова је у томе што оне чине део непожељних реакција на лекове које се могу спречити. Јединице интензивне неге доприносе у великој мери дијагностиковању и лечењу пацијената са најтежим болестима. Поред велике користи, опасност од настанка интеракција лекова у овим јединицима је висока. Фактори ризика за настанак непожељних интеракција лекова су значајно присутни управо код пацијената у јединицама интензивне неге. Студије које су их истраживале, показале су висок проценат присуства интеракција код пацијената у јединици интензивне неге и то од 44,3% до 87,9%. Највећи број студија потврђује везу са бројем прописаних лекова. Контрадикторни су резултати студија везаних за остале факторе настанка непожељних интеракција као што су дужина хоспитализације, пол, године старости, број дијагноза.

2.5. Значај и циљеви истраживања

Значај истраживања

Откривање фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у јединици интензивне неге могла би повећати знање о факторима и последично смањити учесталост интеракција и стопу смртности пацијената, дужину трајања хоспитализације и свеукупне трошкове лечења.

Циљеви истраживања

1. Открити који су фактори битни за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге
2. Резултати размене мишљења лекара јединице интензивне неге око главних питања у вези са непожељним интеракцијама лекова код њихових пацијената са освртом на различитост ставова о појединим темама, разлоге постојања таквих ставова као и на заједничке закључке
3. Резултати концензуса приликом дописивања са експертима из области фармакологије и неурологије у вези са појединачним паровима лекова који су откривени као најчешће интеракције код пацијената који су предмет истраживања. На тај начин добијени ставови могу послужити као смернице за прописивање

лекова и смањење преваленце непожељних интеракција лекова, са циљем да се побољша исход хоспитализације пацијената.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Студија које су истраживале непожељне интеракције лекова код пацијената у јединици интензивне неге, показале су висок проценат присуства и то од 44,3% до 87,9%. Највећи број студија који је испитао факторе ризика за њихов настанак потврђује везу са бројем прописаних лекова. Контрадикторни су резултати студија везаних за остале факторе настанка непожељних интеракција. Резултати појединих студија показују да су повезане са дужином трајања хоспитализације, док друге то не потврђују, полом (неке студије показују да су чешће код мушкараца, а неке код жена), годинама старости (одређене студије су показале већу учесталост код старијих, а друге код млађих пацијената). Указано је на повећан број дијагноза и тежу клиничку слику код пацијената са непожељним интеракцијама у јединици интензивне неге, али не постоје студије које то статистички доказују.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Теза ће се састојати од три посебне студије што се назива метод триангулације:

1. Студија случај контрола
2. Фокус група
3. Делфи техника

1 Клиничка опсервациона случај-контрола студија

Врста студије

Прва од три студије које чине докторску тезу је опсервациона или студија типа случај контрола.

Популација и узорковање

У студију случај контрола ће бити укључени сви пацијенти који су били хоспитализовани у периоду од 01.01.2012. до 31.12.2014. године у Клиници за неурологију, јединици интензивне неге, Цереброваскуларно одељење, Клиничког центра у Крагујевцу и који су користили два лека или више. У разматрање ће бити узети пацијенти са дијагнозом исхемијског и хеморагијског možданог удара.

Пацијенте укључене у истраживање ћемо поделити у две групе: случајеве и контроле. Случајеви ће бити пацијенти са најмање једном непожељном интеракцијом између лекова, која је детектована уз помоћ програма *Micromedex* ® 2.0, а контроле ће представљати пацијенти који користе лекове који не показују непожељне интеракције. Контроле и случајеви ће бити мечовани по старости и полу.

Из студије ће бити искључени пацијенти који су имали прописан један лек и који су били хоспитализовани краће од 7 дана, који су у интензивној нези били хоспитализовани због неке друге неуролошке дијагнозе (метастазне болести мозга, акутне инфламаторне демиелинизационе полинеуропатије, респираторног погоршање код неуролошких болести).

Варијабле

Независне и збуњујуће варијабле

- 1) године старости
- 2) број прописаних лекова
- 3) број дијагноза
- 4) трајање хоспитализације
- 5) прикупљане вредности виталних и лабораторијских параметара пацијента (фреквенца срчаног рада, систолни притисак, телесна температура, диуреза, уреа, број леукоцита, еритроцита, број тромбоцита, хемоглобин, калијум, натријум, бикарбонати, International Normalized Ratio (INR), албумини, гликемија, аспартат-аминотрасфераза (AST) аланин-аминотрасфераза (ALT), укупни билирубин, серумски билирубин, клиренс креатинина,

C-реактивни протеин (CRP), прокалцитонин, парцијални притисак кисеоника, парцијални притисак угљен-диоксида)

6) број различитих АТС група лекова које су пацијенту прописане

7) број различитих терапијских група које су пацијенту прописане

8) инсуфицијенција бубрега (клиренс креатинина)

9) пол

Зависна варијабла

Зависна варијабла (исход) јесте непожељна интеракција лекова коју идентификује програм *Micromedex* ® 2.0, на основу свих прописаних лекова пацијенту у току одређеног дана хоспитализације и класификује интеракције у пет група према озбиљности (контраиндиковано, тешка, умерена, блага, непознато), и у четири категорије према поткрепљености научним доказима (одлична, добра, правична, непозната).

Снага студије

При коришћењу Хи квадрат теста, величина узорка, када се тражи разлика у заступљености једне од вредности дихотомне варијабле (већи-мањи број лекова, дужа-краћа хоспитализација, мушки-женски пол) између две групе (група 1-има непожељне интеракције лекова; група 2 – нема непожељне интеракције лекова) рачуна се преко формуле:

$$n = K [p1(1-p1)+p2(1-p2)] / (p1-p2)^2$$

где n представља број пацијената у једној групи; $p1$ -очекивана заступљеност једне од вредности (нпр. проценат пацијената којима је прописан већи број лекова) дихотомне варијабле у групи 1; $p2$ – очекивана заступљеност једне од вредности дихотомне варијабле у групи 2; K - вредности величине K зависе од снаге студије и вероватноће грешке првог типа.

Најмања вредност величине K износи 7.8, (за снагу студије од 80% и вероватноћу грешке првог степена од 5%).

Према резултатима *Lima* и сарадника од 102 пацијента који су испунили критеријуме за укучивање у студију, у групи случајева (са непожељним интеракцијама) је било 59, а у контролној (без интеракција лекова) 43 пацијента. У групи случајева 38 од 59 пацијената било је прописано више од 9 лекова (број 9 је изабран од стране аутора студије као

арбитарни број лекова), тј. 64 % пацијената (што нам даје вредност $p1$ од 0,64), а у контролној групи 21 од укупно 43 пацијента узимао је већи број лекова од броја 9, тј. 48% (што нам даје вредност $p2$ од 0,48).

Заменом вредности K , $p1$ и $p2$ у датој формули, добили смо да је потребан број пацијената у једној групи, за студију ове снаге и вероватноће грешке, $n=146$.

Снага студије је 80%, са вероватноћом грешке првог степена од 5% ($\alpha=0.05$).

Статистика

Прикупљени подаци биће обрађени методама дескриптивне статистике: за континуалне варијабле ће бити израчунате мере централне тенденције (средња вредност и медијана) и мере варијабилитета (варијанса и стандардна девијација), док ће категоријске варијабле бити изражене као учесталост у процентима. Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Вилк тестови ће бити коришћени да би се проверила нормалност расподеле нумеричких података. За параметарске варијабле ће бити коришћен Студентов Т-тест, а за непараметарске варијабле Ман-Витнијев У тест. Поређења између категоријских варијабли ће бити урађена коришћењем Хи квадрат теста без корелације или са Јетсовом корелацијом. Вредност $p<0.05$ ће бити сматрана статистички значајним.

Ефекат збуњујућих и независних варијабли на дихотомни исход (присутне/нису присутне непожељне интеракције) биће израчунат уз помоћ бинарне логистичке регресије. Јачина повезаности ће бити изражена вредностима сировог и коригованог OR са припадајућим 95% интервалом поверења. На клинички значајну повезаност узрока и исхода ће указивати вредности $OR>3$ са 95% интервалом поверења који је обухвата јединицу. Све статистичке анализе ће бити урађене у компјутерском програму *SPSS*.

II Фокус група

У оквиру овог метода биће обрађено неколико важних клиничких питања у вези са пацијентима са великим бројем непожељних интеракција. Питања ће бити анализирана на основу одговора лекара јединице интензивне неге, на унапред осмишљена питања у току интервјуа вођеног од стране модератора. Резултати анализе ће бити представљени сумирањем и приказом претходних резултата истраживања.

III Делфи техника

Са експертима из области фармакологије и неурологије биће спроведено електронско дописивање и покушати да се постигне концензус њихових мишљења и ставова о одређеним темама из области интеракција лекова код пацијената у јединицама интензивне неге. Након неколико спроведених рунди дописивања покушаћемо да дођемо до закључака експерата који могу бити примењиви у клиничкој пракси. Теме о којима консензус не може бити постигнут представљаће области будућих истраживања.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Код пацијената који су узимали терапију са непожељним интеракцијама лекова, идентификованих у складу са *Micromedex*® 2.0 програмом, очекујемо да одредимо преваленцу потенцијалних интеракција лекова, број укупних интеракција, парове лекова који најчешће показују интеракцију, лек који најчешће показује интеракције у комбинацији са другим лековима, тежину интеракција, просечан број интеракција по једном пацијенту. Статистичком обрадом утврдићемо постојање значајне разлике у појави непожељне интеракције лекова у групи случајева у односу на контролну групу у односу на факторе као што су године старости, број прописаних лекова, број дијагноза, пол, број терапијских група лекова који пацијенти узимају, одређена АТС група лекова, одређена терапијска група лекова, инсуфицијенција бубрега, дужина хоспитализације у јединици интензивне неге. Одредићемо клинички значај непожељних интеракција лекова који су прописани пацијентима у јединици интензивне неге. За сваку непожељну интеракцију ће бити одређен и ниво научних доказа на основу којих је интеракција објашњена.

Представићемо резултате размене мишљења лекара јединице интензивне неге око главних питања у вези са непожељним интеракцијама лекова код њихових пацијената добијених у Фокус групи, са освртом на различитост ставова о појединим темама, разлоге постојања таквих ставова као и на заједничке закључке.

Представићемо резултате концензуса, постигнутог Делфи техником, приликом електронског дописивања са експертима из области фармакологије и неурологије у вези са појединачним паровима лекова који су откривени као најчешће интеракције код

пацијената који су предмет истраживања. На тај начин добијени ставови могу послужити као смернице за прописивање лекова и смањење преваленце непожељних интеракција лекова, са циљем да се побољша исход хоспитализације пацијената.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Истовремено коришћење два лека или више лекова представља могућност настанка непожељних интеракција између тих лекова. Као последица интеракције може доћи до смањења и/или повећања ефеката једног и/или другог лека, што може повећати ризик за настанак непожељне реакције, токсичности, повећати трошкове лечења, морбидитет и морталитет. Значај интеракција лекова је у томе што оне чине део непожељних реакција на лекове које се могу спречити. Фактори ризика за настанак непожељних интеракција лекова су значајно присутни управо код пацијената у јединицама интензивне неге. Студија које су их истраживале, показале су висок проценат присуства интеракција код пацијената у јединици интензивне неге и то од 44,3% до 87,9%. Највећи број студија потврђује везу са бројем прописаних лекова. Контрадикторни су резултати студија везаних за остале факторе настанка непожељних интеракција као што су дужина хоспитализације, пол, године старости, број дијагноза. Према нашем сазнању не постоје студије које се баве овом проблематиком у јединицама интензивне неге код неуролошких пацијената, са исхемијским и хеморагијским можданим ударом. Све су ово јаки разлози да се спроведе студија која ће се концентрисати управо на факторе ризика на настанак непожељних интеракција лекова и њихову преваленцу код ових пацијената. Теза ће користити метод триангулације:

1. Студија случај контрола
2. Фокус група
3. Делфи техника

У студију случај контрола ће бити укључени сви пацијенати који су били хоспитализовани у периоду од 01.01.2012. до 31.12.2014. године у Клиници за неурологију, јединици интензивне неге, Цереброваскуларно одељење, Клиничког центрау Крагујевцу и који су користили два лека или више. У разматрање ће бити узети пацијенти са дијагнозом

исхемијског и хеморагијског možданог удара. Пацијенте укључене у истраживање ћемо поделити у две групе: случајеве и контроле. Случајеви ћe бити пацијенти са најмање једном непожељном интеракцијом између лекова, која је детектована уз помоћ програма *Micromedex* ® 2.0, а контроле ћe представљати пацијенти који користе лекове који не показују непожељне интеракције.

У оквиру Фокус групе биће обрађено неколико важних клиничких питања у вези са пацијентима са великим бројем непожељних интеракција. Питања ћe бити анализирана на основу одговора лекара јединице интензивне неге, на унапред осмишљена питања у току интервјуа вођеног од стране модератора.

Са експертима из области фармакологије и неурологије биће спроведено електронско дописивање и покушати да се постигне консензус њихових мишљења и ставова о одређеним темама из области интеракција лекова код пацијената у јединицама интензивне неге.

Статистичком обрадом утврдићемо постојање значајне разлике у појави непожељне интеракције лекова у групи случајева у односу на контролну групу у односу на факторе као што су године старости, број прописаних лекова, број дијагноза, пол, број терапијских група лекова који пацијенти узимају, одређена АТС група лекова, одређена терапијска група лекова, инсуфицијенција бубрега, дужина хоспитализације у јединици интензивне неге. Резултати анализе фокус групе ћe бити представљени сумирањем и приказом претходних резултата истраживања. Након неколико спроведених рунди дописивања, у оквиру Делфи технике, покушаћемо да дођемо до закључака експерата који могу бити примењиви у клиничкој пракси. Теме о којима консензус не може бити постигнут представљаће области будућих истраживања.

Главни циљ дисертације је да утврди факторе ризика који су повезани са непожељним интеракцијама лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге и евентуално предложи мере чијом применом би се њихова учесталост смањила као и

морбидитет, морталитет и трошкови лечења који могу бити последица непожељних интеракција лекова.

2.10. Име ментора

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације проф. др Слободана Јанковића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

2.11. Научна област дисертације

Неуронауке, фармакологија, неурологија

2.12. Научна област чланова комисије

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

2. Проф.др Светлана Милетић-Дракулић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан

3.Проф.др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија, члан

Закључак и предлог комисије:

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, кандидат др Дејан Алексић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана. Дизајн студије је призицан и дефинисан. Методологија је јасна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Дејана Алексића бити од великог научног и практичног значаја јер ће њени резултати омогућити нова сазнања о факторима ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге као и о мерама које се могу применити да би се њихова учесталост смањила што би утицало на смањење морбидитета, морталитета и свеукупних трошкова лечења ових пацијената.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Фалкултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Дејана Алексића под називом: **„Анализа фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената у неуролошкој јединици интензивне неге“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

2. Проф. др Светлана Милетић-Дракулић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан

3. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија, члан

У Крагујевцу, 12.11.2015. године