

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО:		07.02.18	
Орг.јед.	Број	Прилог	Број
05	1103/2-	2	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1209/21 од 11.01.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Горана Стојановића** под називом:

“Процена адекватности прописивања терапије код старих особа са кардиоваскуларним болестима“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Душан Ђурић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник;
2. **Проф. др Љиљана Марковић-Денић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Епидемиологија*, члан;
3. **Проф. др Нела Ђонових**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, члан;

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Горан Стојановић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Горан Стојановић, рођен 20.02.1963 године у Влахову, Република Србија. Основну и средњу школу завршио је у Прокупљу. Вишу медицинску школу завршио је Београду. Дипломирао је на Дефектолошком факултету Универзитета у Београду, смер сурдоаудиологија. Завршио изједначавање стручног назива дипломирани дефектолог са академским називом мастер, другог степена студија. На фармацеутском факултету завршио специјалистичке академске студије, студијски програм Фармацеутски менаџмент и маркетинг.

Од 1985. до 2009. године радио је на Војномедицинској академији у Београду у Клиници за психијатрију, на месту главног техничара клинике, а уједно и референта за стручно методолошки рад, Одељења за здравствену негу, Сектора за лечење ВМА. Од 2009. године и даље ради у високој здравственој школи струковних студија у Београду, где је изабран у звање предавача за област медицина, ужа научна област здравствена нега.

Докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписао је школске 2009/10, изборно подручје Превентивна медицина и усмени докторски испит положио са оценом 9 (девет).

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Процена адекватности прописивања терапије код старих особа са кардиоваскуларним болестима“

Предмет: Испитивање адекватности и рационалности прописивања одговарајућих лекова за лечење кардиоваскуларних болести старим особама и поређење потрошње лекова осталим установама које врше примарну здравствену заштиту старих особа.

Хипотезе:

1. Прописивање терапије код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима није у складу са Beers-критеријумима
2. Стопа неадекватно прописане терапије код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима је била већа пре извођења едукативне интервенције над здравственим радницима у установи Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду
3. Потрошња лекова у Градском заводу за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду слична је као и у осталим установама које врше примарну здравствену заштиту старих особа
4. Фактори везани за лекаре који врше прескрипцију медикаментозне терапије утичу на рационално прописивање лекова код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима
5. Едукативна интервенција над здравственим радницима у примарној здравственој заштити може значајно утицати на рационалније коришћење лекова

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Горан Стојановић, је објавио рад у целости у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стакао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Stojanovic G, Vasiljevic-Blagojevic M, Stankovic B, Trezic N, Terzic-Markovic D, Stojanovic D.** Test anxiety in pre-exam period and success of nursing students. *Ser J Clin Exp Res.* 2017; doi: 10.1515/sjecr-2017-0060. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Популација старих особа је веома фрагилна категорија становништва која је у директној повезаности са проблемима услед примене лекова који су неопходни услед присуства хроничних болести и стања код старих особа, полифармације и промењене фармакокинетице и фармакодинамике лекова услед старења. Последишно, употреба одобрених лекова и адекватне терапије је сложен процес и представља велики изазов за лекара у геријатријској медицини, са високом стопом неадекватно прописане терапије. Потенцијално неадекватно прописана и неодговарајућа терапија се дефинише као „лек

чија употреба предствља ризик за настанак нежељеног дејства лека, а уместо којег постоји безбеднији и ефикаснији лек за тог пацијента за исто стање“. Најпоузданија и најпрецизнија алатка за идентификовање потенцијално неадекватно прописане терапије код особа старијих од 65 година је листа *Beer's* критеријума, које је установио др Марк Бирс 1991. године у САД-у. Америчко друштво за геријатрију са својом последњом ревидираном верзијом *Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults* (PIMs) из 2015. године експлицитно наводи прецизну листу препорука које се користе у експертизи у геријатријској медицини, фармацији, здравственој нези, истраживањима и квалитативним мерењима.

Још давне 1985. године Светска здравствена организација (СЗО) је дефинисала рационалну употребу лекова као примену ефикасних, безбедних, исплативих лекова. С друге стране, појам нерационалне употребе лекова подразумева процес у коме пацијенти добијају лекове који неодговарају њиховим потребама, у дозама и дужини терапије које нису прилагођене њиховим карактеристикама. Из ове дефиниције јасно произилази да је нерационална фармакотерапија непосредно повезана са лошим здравственим и економским исходима лечења.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа испитивању учесталости и адекватности терапије према *Beers*-критеријумима код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима, као и могућностима за указивање на потребе за евентуалне корекције постојећих шаблона за прописивање лекова за лечење кардиоваскуларних обољења код старих особа.

Циљеви овог истраживања су:

1. Анализирање учесталости и врсте потенцијално неадекватне терапије (*PIMs*) према *Beers*-критеријумима код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима
2. Утврдити потрошњу лекова у Градском заводу за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду у посматраном временском интервалу као и учешће појединих група лекова у укупној потрошњи лекова

3. Испитати повезаност појединих демографских, социо-епидемиолошких, клиничких и лабораторијских параметара са учесталошћу потенцијално неадекватно прописане терапије код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима
4. Испитати повезаност појединих карактеристика лекара који врше прескрипцију медикаментозне терапије са учесталошћу потенцијално неадекватно прописане терапије код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима
5. Сагледати адекватности прописивања терапије код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима као и потрошњу лекова пре и после едукативне интервенције

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Популација старих особа постаје све бројнија, тако да Уједињене Нације процењују да ће се до 2050. године проценат светске популације старости 65 и више година удвостручити, са 7,6% на 16,2%, при чему је најбрже растући сегмент становништва старости 80 и више година. У Европи, тренутно најстаријем региону на свету, очекује се повећање популације старих више од петоструког, од 40 милиона до 219 милиона. До 2050. године број људи старости 65 и више година достићи ће 30 % од укупног европског становништва. Овај брзи раст доноси значајне друштвене и економске изазове за здравствену заштиту овог сегмента становништва. Истраживања указују да старије особе користе несразмерно већу количину ресурса здравствене заштите, јер је коморбидитет учесталији, троши се више лекова, повећана је учесталост нежељених реакција на лекове услед полифармације и терапијски протоколи су сложенији и дуже и теже се спроводе.

Већа стопа нежељених реакција на лекове код старијих особа у односу на млађу популацију, условљена је специфичним фармакокинетским и фармакодинамским променама. Старење се карактерише променама у начину апсорпције, дистрибуције, метаболизма и излучивања лекова, због смањене функције виталних органа, као и смањене ефикасности хомеостазних механизма. Ове промене, заузврат, утичу на начин на који лекови делују у хуманим организмима.

Процент пацијената који примају више од 10 лекова је повећан са 1,9% у 1995. године на 5,8% у 2010. години, а просечан број ставки по особи повећан је за 53,8% између 2001. и 2013. године. Лекари опште праксе нерадо уносе промене у прескрипције секундарне

и терцијарне здравствене заштите тако да имамо пацијенте са мултипним медикацијама (неколико специјалистичких извештаја резултује у прескрипцији и до 20 лекова). Полифармација повећава ризик од настајања нежељених догађаја: падови, когнитивна оштећења, инконтиненција, опстипација, делиријум, дијареја, гастроинтестинална крварења. Лекови који су најчешће узрочници нежељених ефеката са следећом учесталошћу су: НСАИЛ 29,6%, диуретици 27,3%, варфарин 10,5%, АЦЕ инхибитори 7,7%, антидепресиви 7,1%, бета-блокатори 6,8%, опиоди 6,0%, дигоксин 2,9%, преднизолон 2,5%, клопидогрел 2,4%.

Лекове са антихолинергичким ефектима потребно је прописивати са опрезношћу код одмакле старосне доби, пошто се могу јавити следећа нежељена дејства: опстипација, уринарна ретенција, сува уста/око, седација, конфузија, делиријум, фотофобија, падови, редуковане когнитивне функције.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија ће бити спроведена као клиничка, опсервациона, ретроспективно-проспективна студија пресека.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање ће обухватити 1500 особа старости преко 65 година са кардиоваскуларним болестима који имају електронске здравствене картоне у Градском заводу за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду, а користили су неки од видова здравствене услуге у овој установи у периоду од 01. јануара 2016. године до 31. децембра 2017. године.

Укључујући критеријуми су старост преко 65 година, присуство поремећаја кардиоваскуларног система и медикаментозне терапије (свакодневна употреба минимум два лека прописана од стране лекара Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду), доступна потпуна медицинска документација.

Искључујући критеријуми су старост испод 65 година, присуство малигних обољења, непотпуна медицинска документација, присуство смртног исхода у периоду који је од

значаја за ретроспективан део истраживања, промена здравствене установе у току трајања истраживања.

Интервенцијски део истраживања биће вршен са лекарима Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду који спроводе здравствену делатност са старим особама.

2.7.3. Узорковање

Истраживање ће бити спроведено на популацији која обухвата кориснике Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду у периоду од 01. јануара 2016. године до 31. децембра 2017. године а који задовољавају укључујуће критеријуме, а интервенцијски део студије ће обухватити лекаре запослене у наведеној институцији који врше прескрипцију медикаментозне терапије а који ће похађати едукативни семинар о терапијским изазовима за лекаре у геријатријској медицини. Одабир лекара који ће учествовати у студији је извршен случајним избором на основу списка запослених, који је преузет од надлежне кадровске службе, помоћу софтверског програма Excel и његове функције „randbetween“ тиме ће се формирати две групе лекара при чему ће једна бити експериментална група која ће бити предмет едукативне интервенција док ће друга група лекара бити контролна група која неће бити изложена едукативној интервенцији.

Подаци о употреби лекова и подаци о пацијентима биће добијени коришћењем Heliant електронске базе података Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду. Интервенцијски део истраживања обухватиће лекаре из наведене здравствене установе а који буду потписали информисани пристанак за добровољно учешће у студији у којем ће бити детаљно представљен протокол истраживања. Током интервенцијског дела истраживања лекари ће попуњавати неструктурисани упитник на основу кога ће се добити варијабле везане за лекаре чији утицај на рационално прописивање лекова код старијих особа са кардиоваскуларним болестима желимо да испитамо.

Процена преваленце потенцијално неадекватне терапије (ПИМ) ће се вршити тако што би се укупан број пацијената код којих је забележен бар један неадекватно прописан лек поделио са укупним бројем пацијаната који су укључени у студију. Сем прописаних лекова у анализи прописивања лекова старијим особама према *American Geriatrics Society*

2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults би се бележели и контраиндиковане болести/стања за потенцијалне лек-болест интеракције. *Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults* је скуп експлицитних критеријума који врше идентификацију лекова који се сматрају потенцијално неадекватним за старије болеснике, а при томе описујући повезане ризике.

Укупна прописана количина лекова биће прерачуната по АТС (*Anatomical Therapeutic Chemical*)/ DDD (*Defined Daily Dosis*) препорученој методологији од стране СЗО и број DDD/1000 становника / дан (DID), а такође ће бити израчунато и за сваки лек посебно, као и за поједине групе лекова. Анализу потрошње лекова по АТС/DDD методологији ће вршити лице компетентно за извођење наведене методологије, клинички фармаколог Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду.

2.7.4. Варијабле

Током истраживања анализираће се следеће варијабле:

- 1) Демографске карактеристике испитаника (пол, старост),
- 2) Епидемиолошки подаци (образовање, занимање, социо-економски статус, употреба дувана, подаци о претходним хоспитализацијама, алергије на лекове и храну),
- 3) Клинички налаз (присуство болести и стања, повишена температура, стање респираторног и кардиоваскуларног система, као и коморбидитета, когнитивни, емоционални статус)
- 4) Лабораторијски параметри (Se, KKS, CRP, гликемија, уреа, фибриноген, концентрација кретаина, јачина гломерулске филтрације израчуната помоћу Cockcroft-Gault-ове формуле),
- 5) Употреба лекова (присуство полифармације (≥ 5 лекова), подаци о прописаним лековима (врста, доза и количина прописаног лека у посматраном временском периоду).
- 6) Карактеристике лекара који врше прескрипцију медикаментозне терапије старијим особама од 65 година са кардиоваскуларним болестима (пол, старост, године стажа, врсте специјализације/субспецијализације (доктор медицине или специјалиста опште медицине и др.), консултовање различитих извора информација о лековима (оригинална истраживања, фармакотерапијски водичи, терапијски протоколи,

сажетака карактеристика лека), консултовање других колега током прописивања лекова старијим особама са кардиоваскуларним болестима, учествовање у програмима континуиране медицинске едукације током претходне две године).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је одређена актуелним бројем корисника услуга Градског завода за геронтологију и палијативно збрињавање у Београду а минимална бројност у узорку је одређивана G*Power програмом 3.0.10 за непараметарске тестове и за вероватноћу грешке првог типа α од 0,05 и снагу студије од 0,95 износи 284. Већи број испитаника, 1500, је предвиђен због великог јавног здравственог значаја овог истраживања.

2.7.6. Статистичка обрада података

Добијени подаци у спроведеном истраживању ће бити статистички обрађивани методама дескриптивне статистике. Измерене вредности континуалних варијабли ће бити презентоване као средња вредност \pm стандардна девијација док ће категоријске варијабле бити представљене процентуалном заступљеношћу. Статистичка значајност вредности континуалних варијабли биће испитивана *Student*-овим Т-тестом, у случају нормалне расподеле варијабли, или алтернативним непараметријским *Mann Whitney*-евим тестом, у случају непостојања нормалне расподеле варијабли, која ће се одређивати употребом *Kolmogorov-Smirnov*-ог теста. Испитивање статистички значајне разлике категоријских варијабли ће се вршити Хи-квадрат (χ^2) тестом или *Fisher*-овим тестом код варијабли које не покажу нормалну расподелу. Утицај испитиваних варијабли на посматрани исход биће анализиран употребом бинарне логистичке регресије, а ризик ће бити представљен помоћу вредности OR (odds ratio) са 95% интервалом поверења. Статистички значајним ће се сматрати вредности резултата нулте хипотезе које су мање од 5% ($p < 0.05$).

Сви статистички прорачуни биће вршени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета SPSS, верзија 22.0. (*Statistical Package for Social Sciences software (SPSS Inc, version 22.0, Chicago, IL)*). Резултати студије ће бити приказани табеларно и графички у зависности од врсте обележја.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Од добијених резултата у овој студији се очекује да покажу смањење нерационалног прописивања медикаментозне терапије геријатријској популацији са кардиоваскуларним болестима након одржане едукативне интервенције о терапијским изазовима за лекаре у геријатријској медицини тј. да покажу бољу усклађеност обрасца прописивања са *Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults*. С обзиром на нерационалну полифармацију последњих година и сходно томе повећане трошкове лечења нежељених ефеката лекова, тема студије ће имати научни допринос у дефинисању строжијих критеријума за употребу лекова код особа старијих од 65 година са кардиоваскуларним болестима.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Очекује се да евалуација прескрипције лекова омогући припрему ефективних стратегија за смањење нерационалне примене лекова и полифармације код старих који настају као исход неадекватно прописане терапије.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др Оливера Миловановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација.

Доц. др Оливера Миловановић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови доц. др Оливере Миловановић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Jakovljevic M, Lazarevic M, **Milovanovic O**, Kanjevac T. The New and Old Europe: East-West Split in Pharmaceutical Spending. *Front Pharmacol.* 2016;7:18.
2. Jakovljevic M, Vukovic M, Chen CC, Antunovic M, Dragojevic-Simic V, Velickovic-Radovanovic R, Djendji MS, Jankovic N, Rankovic A, Kovacevic A, Antunovic M, **Milovanovic O**, Markovic V, Dasari BN, Yamada T. Do Health Reforms Impact Cost Consciousness of Health Care Professionals? Results from a Nation-Wide Survey in the Balkans. *Balkan Med J.* 2016;33(1):8-17.
3. Projovic I, Vukadinovic D, **Milovanovic O**, Jurisevic M, Pavlovic R, Jacovic S, Jankovic S, Stefanovic S. Risk factors for potentially inappropriate prescribing to older patients in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(1):93-107.
4. **Milovanovic OZ**, Milovanovic JR, Djukic A, Matovic M, Lucic AT, Glumbic N, Radovanovic AM, Jankovic SM. Variation in vitamin D plasma levels according to study load of biomedical students. *Acta Pol Pharm.* 2015;72(1):213-5.
5. Jakovljevic M, Gutzwiller F, Schwenkglenks M, **Milovanovic O**, Rancic N, Varjacic M, Stojadinovic D, Dagovic A, Matter-Walstra K. Costs differences among monoclonal antibodies-based first-line oncology cancer protocols for breast cancer, colorectal carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma. *J BUON.* 2014; 19(4): 1111-20.
6. Jakovljevic M, Gutzwiller FS, Schwenkglenks M, **Milovanovic O**, Rancic N, Varjacic M, Stojadinovic D, Dagovic A, Matter-Walstra K. Cost Comparison Among First Line Monoclonal Antibodies-Based Oncology Treatment Protocols. *Value Health.* 2014;17(7):A629.

Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Превентивна медицина

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Душан Ђурић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник;
2. Проф. др Љиљана Марковић-Денић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Епидемиологија*, члан;
3. Проф. др Нела Ђонових, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Горан Стојановић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Горана Стојановића, под називом “Процена адекватности прописивања терапије код старих особа са кардиоваскуларним болестима“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

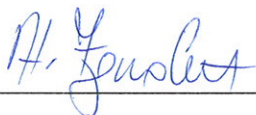
Проф. др Душан Ђурић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*,
председник



Проф. др Љиљана Марковић-Денић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област *Епидемиологија*, члан



Проф. др Нела Ђоновић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, члан



У Крагујевцу, 17.01.2018. године