

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 31.03.17			
Број	Број	Број	Број
08	4294		

**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 18.01.2017. године, одлуком бр. IV-03-065/32 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Анализа фактора ризика за смртни исход и трошкова лечења код пацијената на механичкој вентилацији са пнеумонијом” кандидаткиње Владе В. Ињац у следећем саставу:

1. **Проф. др Марина Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **Проф. др Весела Радоњић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
3. **Проф. др Момир Миков**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија, члан
4. **Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
5. **Доц. др Ирена Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Владе В. Ињац и подноси Наставно-научном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

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

Докторска дисертација кандидаткиње мр сци. мед. др Владе В. Ињац под називом „Анализа фактора ризика за смртни исход и трошкова лечења код пацијената на механичкој вентилацији са

пнеумонијом”, урађена је под менторством проф. др Слободана М. Јанковића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, представља оригиналну научну студију која се бави анализом фактора ризика за смртни исход, резистенцијом узрочника и анализом трошкова лечења код пацијената на механичкој вентилацији са пнеумонијом.

Бројна истраживања спроведена током последње две деценије показују да механичка вентилација може погоршати постојеће лоше стање критично оболелих, односно и сама узроковати оштећење плућа и допринети појави многих других компликација, па и смрти болесника. Једна од могућих компликација је настанак пнеумоније код болесника на механичкој вентилацији (Ventilator-Associated Pneumonia-VAP). VAP представља нозокомијалну инфекцију која је повезана са високим морталитетом, продуженом хоспитализацијом, већим трошковима лечења и ширењем узрочника резистентних на антибиотике. У скоријим истраживањима изоловани су следећи фактори који негативно утичу на прогнозу VAP-а: погоршање респираторне инсуфицијенције, тешко или фатално основно обољење, као што је малигнитет, ARDS/акутно оштећење плућа, бактеријемија, сепса, шок, неадекватна или касно уведена емпиријска антибиотска терапија и врста јединице интензивне неге (ЈИН) - медицинске у односу на хируршке. Опсервационе студије показују да је рана адекватна емпиријска антибиотска терапија повезана са мањим морталитетом код пацијената са VAP-ом. Мултирезистентне бактерије такође утичу на исход пацијената са VAP-ом. Имајући у виду да су подаци о морталитету и факторима ризика за смртни исход код пацијената са VAP-ом у Србији ограничени, значај овог испитивања је у испитивању морталитета и његових предиктора код пацијената са VAP-ом у пулмолошкој ЈИН.

Узрочници VAP-а разликују се у зависности од врсте ЈИН, болнице и земље, као и у току времена у једној ЈИН. Могу бити део ендogene флоре домаћина или стечени од других пацијената или медицинског особља, уређаја или болничког окружења. Већина узрочника VAP-а, као што су *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, MRSA, и ентерични Грам-негативни бацили поседују ESBL и AmpC  $\beta$ -лактамазе које указују на висок ниво резистенције на антибиотике. *Acinetobacter baumannii* је грам негативни кокобацил који се посебно повезује са VAP-ом у ЈИН и карактерише се брзим развојем резистенције на често коришћене антибиотике. То чини лечење инфекције посебно тешким и представља главни разлог његовог ширења. Не постоји довољно података о узрочницима VAP-а у Србији и њиховој осетљивости на антибиотике. Значај овог истраживања је у томе што се у њему анализирају узрочници VAP-а у пулмолошкој ЈИН и њихова осетљивост на антибиотике.

У здравственој економици трошкови могу бити директни (директно везани за болест), индиректни (губитак продуктивности) и недодирљиви (бол, патња). Са становишта здравственог



система важно је познавати економске консеквенце VAP-а. Процењено је да су додатни трошкови повезани са VAP-ом око \$40 000 по пацијенту. У трогодишњој ретроспективној случај – контрола студији трошкови пацијената са VAP-ом били су око 5 пута већи у поређењу са трошковима код пацијената без ове инфекције. Трошкови лечења VAP-а варирају у зависности од адекватности примењене иницијалне антибиотске терапије. Мултирезистентне бактерије (Multidrug resistance-MDR) отежавају лечење и повећавају трошкове лечења VAP-а, јер су често повезане са неадекватном емпиријском антибиотском терапијом и неповољним исходом болести. У нашој земљи до сада нису рађене фармакоекономске анализе лечења VAP-а, те је значај и допринос овог истраживања у испитивању и анализи трошкова лечења пацијената са VAP-ом у зависности од исхода и примењене емпиријске антибиотске терапије.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed”, „Medline”, „KOBSON”, „SCIndeks”, помоћу следећих кључних речи: „ventilator associated pneumonia”, „risk factors”, „mortality”, „farmacoeconomic”, комисија констатује да докторска дисертација кандидаткиње Владе В. Ињац под називом „Анализа фактора ризика за смртни исход и трошкова лечења код пацијената на механичкој вентилацији са пнеумонијом”, представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Др Влада Ињац (девојачко Цекић) рођена је 23. 07. 1977. године у граду Свердловск, Руска Федерација. Медицински факултет Универзитета у Новом Саду завршила је 2003. године са просечном оценом 9,61. Од 2004. године запослена је у Хемофарму АД на пословима фармакоекономске анализе лекова на тржишту Србије и земаља у окружењу, испитивању биоеквиваленце и израде клиничких и претклиничких мишљења и других делова регистрационе документације лекова. Магистарску тезу под називом „Ефикасност хипогликемика са деловањем на GLUT-4 рецепторе у експерименталном моделу на огледним животињама“ одбранила је 2008. године на Катедри за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију, Медицинског факултета у Новом Саду. Завршила је академску специјализацију из Фармацеутске медицине на Катедри за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију, на Медицинском факултету у Београду, 2008. године. Здравствену специјализацију из Клиничке фармакологије завршила је 2013. године на Катедри за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију на Медицинском факултету у Београду.

## **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

Кандидаткиња је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у раду објављеном у часопису индексираном на SCI листи чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова:

1. **Injac V**, Batranović U, Matijašević J, Vukoja M, Hadnađev M, Bukumirić Z, Trajković G, Janković S. Etiology and resistance patterns of bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Vojnosanitetski pregled* 2016; DOI: 10.2298/VSP151216270I **M23**
2. **Cekic V**, Vasovic V, Jakovljevic V, Mikov M, Sabo A. 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. **Cekić V**, Vasović V, Jakovljević V, Lalošević D, Čapo I, Mikov M, Sabo A. Effect of chromium enriched fermentation product of barley and brewer's yeast and its combination with rosiglitazone on experimentally induced hyperglycaemia in mice. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139:610-8. **M23**

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

Урађено истраживање је у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 9 слика и 20 табела. У поглављу „Литература” цитирано је 217 библиографских јединица.

У **УВОДНОМ ДЕЛУ** аутор је јасно и прецизно изнео актуелне податке о појму VAP-а у смислу његове етиопатогенезе, дијагнозе и терапије, као и расположиве податке о факторима ризика за морталитет и трошковима лечења пацијената са VAP-ом.

У делу **ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** јасно су описани главни циљеви и хипотеза истраживања. Главни циљеви истраживања били су: 1) испитати морталитет пацијената са VAP-ом након 30 и 60 дана од постављања клиничке сумње на VAP; 2) одредити факторе ризика за смртни исход код пацијената са VAP-ом; 3) испитати етиологију и резистенцију



узročника VAP-a на антибиотике; 4) испитати да ли постоји разлика између узročника раног и касног VAP-a; 5) анализирати трошкове лечења пацијената са VAP-ом у зависности од исхода и адекватности примењене иницијалне емпиријске антибиотске терапије.

Постављене су следеће хипотезе: На пријему пацијента у ЈИН и у моменту клиничке сумње на VAP постоје независни фактори ризика на основу којих се може проценити ризик од смртног исхода код пацијената са VAP-ом. Трошкови хоспитализације умрлих пацијената са VAP-ом значајно су већи у односу трошкове преживелих пацијената са VAP-ом и неадекватна емпиријска антибиотска терапија значајно повећава укупне трошкове лечења VAP-a.

**МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА** су идентични са наведеним у пријави докторске тезе. Кандидат је прецизно описао дизајн студије, испитивану популацију пацијената, испитиване варијабле, поделу трошкова за лечење пацијената у ЈИН, микробиолошку и статистичку анализу података. Све технике коришћене у студији су детаљно описане.

**РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА** су детаљно и јасно приказани помоћу 8 слика и 18 табела. У току периода испитивања, VAP је био дијагностикован код 144 од 845 (17%) пацијената. Двадесет и два пацијента је било искључено из анализе због недовољног обима података. Коначана анализа рађена је на 122 пацијента/ЕТА узорака (78 мушкараца и 44 жене). Морталитет код пацијената са VAP-ом након 30 дана од постављања клиничке сумње на VAP износио је 41,0% (50/122), а након 60 дана хоспитализације 49,2% (60/122). У моделу вишеструке логистичке регресије као статистички значајан предиктор морталитета код испитаника са VAP-ом **на пријему** у ЈИН издвојена је егзацербација ХОБП ( $B = 1,324$ ;  $p = 0,040$ ) чији је однос шанси  $OR = 3,758$ . У моделу вишеструке логистичке регресије као статистички значајни предиктори морталитета код испитаника са VAP-ом **првог дана VAP-a** издвојени су: септички шок ( $B = 1,284$ ;  $p = 0,017$ ) чији је однос шанси  $OR = 3,610$  и APACHE II скор ( $B = 0,137$ ;  $p < 0,001$ ) чији је однос шанси  $OR = 1,147$ . Скорови APACHE II, SAPS II и SOFA имају велики број заједничких варијабли за њихово израчунавање, те због тога нису могли да се тестирају у једном моделу вишеструке логистичке регресије због колинеарности. Због тога су тестирани посебно SAPS II и шок и SOFA скор и шок првог дана ВАП-a, и оба скорa су, као и APACHE II скор, били независни предиктори морталитета (SAPS II скор:  $OR: 1,060$ ;  $CI: 1,025 - 1,097$ ;  $p < 0,001$ ; и SOFA скор:  $OR: 1,343$ ;  $CI: 1,130 - 1,596$ ;  $p = 0,001$ ). У моделу вишеструке логистичке регресије као статистички значајан предиктор морталитета **трећег дана VAP-a** издвојен је APACHE II скор ( $B = 0,161$ ;  $p < 0,001$ ) чији је однос шанси  $OR = 1,175$  и SOFA скор ( $OR: 1,336$ ;  $CI: 1,147 - 1,556$ ;  $p < 0,001$ ). У моделу вишеструке логистичке регресије као статистички значајан предиктор морталитета **седмог дана VAP-a** издвојен је SOFA скор ( $B = 0,407$ ;  $p < 0,001$ ) чији је однос шанси  $OR = 1,503$ . Од других клиничких

карактеристика пацијената у моделу вишеструке логистичке регресије као независни предиктори морталитета издвојени су акутна бубрежна инсуфицијенција ( $B = 0,915$ ;  $p = 0,039$ ) чији је однос шанси  $OR = 2,497$ ; кардиоверзија ( $B = 0,969$ ;  $p = 0,038$ ), чији је однос шанси  $OR = 2,635$  и трахеостома ( $B = -1,725$ ;  $p < 0,001$ ) чији је однос шанси  $OR = 0,178$ . За тестиране скорове рачунате су сензитивност и специфичност и одређене су *cut-off* тачке у којима је највећа сензитивност и специфичност за морталитет. Првог дана VAP-а за APACHE II скор *cut-off* тачка је 21,5 (сензитивност: 64%, специфичност: 72,2%), за SOFA скор 7,5 (сензитивност: 54%, специфичност: 80,6%) и за SAPS II скор 44,5 (сензитивност: 72%, специфичност: 69,4%). Трећег дана VAP-а за APACHE II скор *cut-off* тачка је 19,5 (сензитивност: 78,7%, специфичност: 65,3%) и за SOFA скор 7,5 (сензитивност: 55,3%, специфичност: 80,3%).

Грам негативне бактерије су биле главни узрочници VAP-а, од којих су најчешћи били XDR сојеви *Acinetobacter* spp са високом резистенцијом на све тестиране антибиотике осим на колистин и тигециклин. У нашем истраживању показали смо да су пацијенти за терапију VAP-а чешће добијали комбиновану емпиријску антибиотску терапију (47,5%), него монотерапију (35,2%). Kaplan-Meier анализом показано је да је просечно преживљавање испитаника који су добијали адекватну антибиотску емпиријску терапију износило 84,4 дана (95% CI 71,56 – 97,23), испитаника који су добили неадекватну емпиријску терапију износило 48,1 дана (95% CI 39,62 – 56,58),  $p = 0,002$ . Сви трошкови хоспитализације били су значајно већи код преживелих него код умрлих пацијената, јер су преживели пацијенти дуже боравили у болници у односу на умрле. Међутим, када се трошкови хоспитализације изразе по једном дану добија се да су све групе трошкова (нега, антибиотици, други лекови, услуге и др.) били статистички значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената. Није постојала статистички значајна разлика између трошкова хоспитализације код пацијената лечених адекватном и неадекватном емпиријском антибиотском терапијом.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, аутор је анализирао добијене резултате и упоређивао их са сличним литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су прегледно и јасно изнети те нам пружају нове информације у погледу фактора ризика за смртни исход код пацијената са VAP-ом, о узрочницима VAP-а у пулмолошкој ЈИН и њиховој резистенцији на антибиотике, као и информације о трошковима лечења VAP-а код умрлих и преживелих пацијената. Током дискусије наведени су ставови и сазнања из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитирано је 217 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.



На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Анализа фактора ризика за смртни исход и трошкова лечења код пацијената на механичкој вентилацији са пнеумонијом” по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Морталитет пацијената са VAP-ом након 30 дана праћења износио је 41% (50/122), а након 60 дана 49% (60/122).
2. У вишеструкој логистичкој регресији издвојени су следећи независни позитивни и негативни предиктори смртног исхода код пацијената са VAP-ом:
  - а. Позитивни предиктори смртног исхода:
    - егзацербација хроничне опструктивне болести плућа као дијагноза на пријему у ЈИИ;
    - АРАСНЕ II скор 1. и 3. дана VAP-а;
    - SAPS II скор 1. дана VAP-а;
    - септички шок 1. дана VAP-а;
    - SOFA скор 1., 3. и 7. дана VAP-а;
    - акутна бубрежна инсуфицијенција у току боравка у ЈИИ;
    - кардиоверзија у току боравка у ЈИИ.
  - б. Негативни предиктори смртног исхода:
    - трахеотомија;
    - адекватна антибиотска терапија.
3. Грам негативне бактерије су биле главни узрочници VAP-а, од којих су најчешћи били XDR сојеви *Acinetobacter* spp са високом резистенцијом на све тестиране антибиотике осим на колистин и тигециклин.
4. Резистенција *Acinetobacter* spp на ампицилин/сулбактам је порасла у току шестогодишњег периода праћења. Заступљеност *Klebsiella pneumoniae* као узрочника VAP-а порасла је у току шестогодишњег периода праћења.
5. Није постојала разлика између узрочника раног и касног VAP-а;
6. Трошкови хоспитализације по дану били су статистички значајно већи код умрлих него код преживелих пацијената са VAP-ом. Није постојала статистички значајна разлика између трошкова хоспитализације код пацијената лечених адекватном и неадекватном емпиријском антибиотском терапијом. Адекватна антибиотска терапија поправља исход пацијената, али не може да смањи трошкове лечења.

Резултати ове Докторске дисертације су верификовани објављивањем резултата испитивања у научном раду у часопису са SCI листе.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

У овом истраживању приказани су независни фактори ризика за морталитет код пацијената са VAP-ом. Имајући у виду ове факторе ризика лекари ће моћи рано да идентификују и посебно обратe пажњу на оне пацијенте који су у већем ризику од смртог исхода и да на време реагују у смислу примене дијагностичких и терапијских интервенција, а у циљу побољшања исхода болести. Узрочници VAP-а и њихова осетљивост на антибиотике варирају не само од једне болнице до друге, већ и унутар исте болнице и ЈИН у току времена, те је веома корисно имати податке о локалној резистенцији. Ово истраживање је приказало актуелне податке о локалној епидемиолошкој ситуацији у пулмолошкој ЈИН. Приказани подаци ће усмерити будућу емпиријску антибиотску терапију и можда утицати на кориговање постојећих терапијских протокола за лечење VAP-а у конкретној ЈИН. Резултати истраживања су показали да су трошкови лечења VAP-а били већи код умрлих него код преживелих пацијената. Ова чињеница додатно указује на економске консеквенце VAP-а и потребу за спровођењем и придржавањем мера превенције VAP-а.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати овог истраживања су објављени у часопису индексираним на SCI листи (M23): **Injac V, Batranović U, Matijašević J, Vukoja M, Hadnađev M, Bukumirić Z, Trajković G, Janković S. Etiology and resistance patterns of bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. Vojnosanit Pregl, 2016; DOI:10.2298/VSP151216270.**

Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од истакнутих часописа од међународног значаја и буду приказани на научним и стручним скуповима у виду усмене презентације.




## ЗАКЉУЧАК

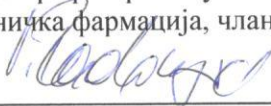
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње Владе В. Ињац под називом „**Анализа фактора ризика за смртни исход и трошкова лечења код пацијената на механичкој вентилацији са пнеумонијом**”, на основу свега наведеног оцењује, да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено. Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње Владе В. Ињац, урађена под менторством проф. др Слободана М. Јанковића, има оригинални научни и практични значај у бољем разумевању фактора ризика за смртни исход код пацијената са VAP-ом, промени локалних терапијских смерница и сагледавању економских консеквенци пнеумоније код пацијената на механичкој вентилацији. На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „**Анализа фактора ризика за смртни исход и трошкова лечења код пацијената на механичкој вентилацији са пнеумонијом**”, кандидаткиње Владе В. Ињац буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

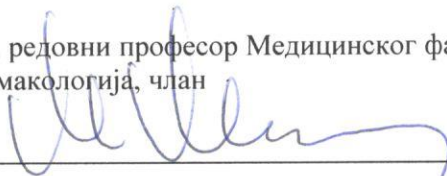
**Проф. др Марина Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



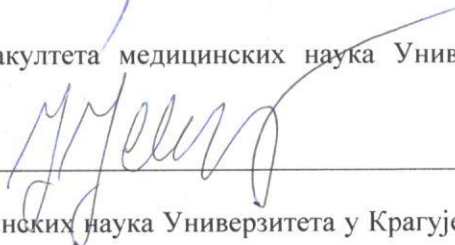
**Проф. др Весела Радоњић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан



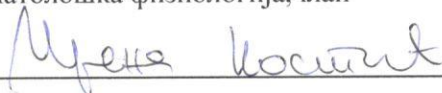
**Проф. др Момир Миков**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија, члан



**Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан



**Доц. др Ирена Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан



У Крагујевцу, 31. 01. 2017. године