

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-451/19, од 09.06.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Милорада Стојадиновића, под називом:

„Неодговарајуће прописивање лекова код пацијената на перитонеумској дијализи“

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

1. **Доц. др Татјана Лазаревић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Доц. др Бојан Милошевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **Доц. др Немања Ранчић**, доцент и научни сарадника Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Фармакологија, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Милорад Стојадиновић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Милорад Стојадиновић је рођен 8. септембра 1993. године у Крагујевцу. Завршио је основну школу и Другу крагујевачку гимназију у Крагујевцу. Школске 2012/2013. је уписао Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, а дипломирао у 2018. године са просечном оценом 9,27. Након завршених студија обавио је приправнички стаж. Од 2018. године студент је Докторских академских студија, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Положио је све програмом предвиђене испите, као и усмени докторски испит. Од 2018. године активно се бави научно-истраживачким радом као члан истраживачких тимова који су објавили 7 радова у међународно признатим часописима. У периоду од августа 2019. године волонтира у Служби за клиничку фармакологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац, са прекидом у периоду ангажмана у COVID болници у Батајници.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

„Неодговарајуће прописивање лекова код пацијената на перитонеумској дијализи“

Предмет:

Перитонеумска дијализа је мање заступљена метода за замену бубрежне функције у односу на хемодијализу, али предстаља економски повољнију методу са истим клиничким исходом. Због тога се очекује повећање употребе ове методе у будућности, посебно у земљама у развоју. Утврђено је да главни узрок неадекватног прописивање лекова (НПЛ) код пацијената на хемодијализи, који су подвргнути антибиотској терапији, неадекватна доза и фреквенца примене лекова. Дугогодишње подвргавање хемодијализи, прописивање више

лекова, лечење од стране више лекара били су главни фактори за повећање учесталости НИПЛ-а код старијих пацијената на хемодијализи.

Идентификација фактора ризика за неадекватно прописивање лекова омогућава издвајање посебне, високо-ризичне под-популације болесника на перитонеумској дијализи, на коју се могу усмерити мере намењене превенцији НИПЛ.

Хипотезе:

1. Учесталост неодговарајућег прописивања лекова у овој популацији већа је него код пацијената са нормалном бубрежном функцијом
2. Број прописаних лекова представља фактор повезан са настанком неодговарајућег прописивања лекова.
3. Број коморбидитета повезан је са већом учесталошћу неодговарајућег прописивања лекова.
4. Старост пацијента повезана је са већом учесталошћу неодговарајућег прописивања лекова.
5. Аналгетици и антимикуробни лекови су најчешће неодговарајуће прописивани лекови.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је први аутор у једном раду категорије M23, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације:

1. **Stojadinovic M, Pantic D, Stojadinovic M.** External validation of prostate health index-based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. *Sip Arh Celok Lek.* 2020;148(5-6):292-298. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Неодговарајуће прописивање лекова (НИПЛ) представља један од главних изазова у лечењу, процене су да код старијих од 70 година непотребно повећавају укупне трошкове лечења за 9%. Само значење појма је тешко дефинисати, јер се раније односило само на то

да ли је лек безбедан и исплатив у датој ситуацији. Данас је овај појам проширен и обухвата неодговарајућу дозу, учесталост, модалитет примене или дужину третмана, прописивање лекова који чешће имају интеракције са другим лековима и болестима, непостојање јасне клиничке индикације или пак изостављање лекова који би имали бољи ефекат у датим околностима. Критеријуми за детекцију НПЛ-а деле се на експлицитне и имплицитне. Експлицитни подразумевају листе и групе лекова или дозе које се не смеју користити у одређеним ситуацијама, не осврћући се на клиничку процену лекара и придружене коморбидитете, док се имплицитни фокусирају на квалитативне индикаторе и процену појединачног лекара или експерта.

Неодговарајуће прописивање лекова често је заступљено код пацијената који имају терминалну фазу бубрежне инсуфицијенције и потребу за терапијском заменом бубрежне функције, посебно код старијих од 65 година. Скорашња студија спроведена у Великој Британији која је укључила пацијенте са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом показала је забрињавајућу дискрепенцију између званичних водича и примењене терапије, односно потенцијално неправилно прописивање било је присутно у 65.5% пацијената. Групе лекова које су најчешће неправилно прописиване биле се аналгетици, анти-микробни и анти-тромботични лекови.

Идентификација фактора ризика за неадекватно прописивање лекова болесницима са терминалним стадијумом бубрежне инсуфицијенције који су укључени у хронични програм лечења перитонеумском дијализом као методом замене бубрежне функције, омогућава издвајање посебне, високо-ризичне под-популације болесника на перитонеумској дијализи, на коју се могу усмерити мере намењене превенцији НПЛ.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије је, пре свега, откривање фактора ризика за неадекватно прописивање лекова болесницима са терминалним стадијумом бубрежне инсуфицијенције који су укључени у хронични програм лечења перитонеумском дијализом као методом замене бубрежне функције, чиме се стиче увид које групе пацијената су највише угрожена овом појавом. На тај начин, скреће се посебна пажња лекарима ка овим групама, чиме се минимализује шанса за евентуалну грешку и унапређује квалитет прописане терапије.

Циљеви овог истраживања су:

1. Утврдити учесталост неодговарајућег прописивања лекова код пацијената са терминалним стадијумом бубрежне инсуфицијенције, који су укључени у хронични програм лечења перитонеумском дијализом као методом замене бубрежне функције
2. Утврдити факторе који су повезани са неодговарајућим прописивањем лекова у овој популацији

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Претрагом медицинских база није пронађен ни један рад који се на адекватан начин бави неодговарајућим прописивањем лекова код пацијената на перитонеумској дијализи и факторима који су повезани са тим.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање ће бити спроведено као клиничка опсервациона студија пресека.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживачку популацију представљаће пацијенти оба пола, старости веће од 18 година који су на терапији хроничне замене бубрежне функције перитонеумском дијализом. Истраживање ће бити спроведено на минимум 150 испитаника. Спроводиће се у више клиничких и клиничко-болничких центара у Србији који су опремљени за перитонеумску дијализу (Клинички центар Србије, Клинички центар Крагујевац, Клинички центар Ниш, Клиничко-болнички центар Земун).

Подаци ће се прикупљати у периоду од 1. маја 2020. до 1. јуна 2021. године. Приложена је сагласност за истраживање Етичког одбора Клиничког центра Србије у Београду, одлука број 570/6 од 31.07.2020. године.

Критеријуми за укључивање:

- индикована терапија хроничне замене бубрежне функције перитонеумском дијализом.

- старији од 18 година.
- бар један прописан лек.
- потписан пристанак од стране пацијента.

Критеријуми за искључивање:

- дијагноза акутног перитонитиса
- непотпуна документација
- пацијент који одбија сарадњу
- дијагностикована деменција

Подаци ће бити прикупљени увидом у медицинску документацију. Адекватност прописане терапије одређиваће се на основу имплицитних (*Lexicomp, The Renal Drug Handbook 5th edition, Medication Appropriateness Index*), и експлицитних критеријума (*Beers, EURO FORTA*). Фактори повезани са неадекватним прописивањем лекова анализираће се коришћењем униваријатне и мултиваријантне логистичке регресије.

2.7.3. Узорковање

За потребе истраживања биће коришћен “згодни” узорак консекутивног карактера. Релевантни подаци биће прикупљени од свих пацијента који испуњавају поменуте критеријуме, а дођу на преглед у клинику у периоду од 01.05.2020. до најкасније 01.06.2021. године (односно до прикупљања довољног броја испитаника према калкулацији величине узорка).

2.7.4. Варијабле

Зависну категоријску варијаблу представља адекватност прописане терапије. Одговори ће бити формулисани са да или не, одређени упоређивањем података добијених увидом у медицинску документацију и имплицитних и експлицитних критеријума. Од имплицитних критеријума користиће се : *Lexicomp, The Renal Drug Handbook 5th edition* и *Medication Appropriateness Index (MAI)*, док ће се од експлицитних критеријумима користити: *Beers, EURO FORTA*. Прву групу чиниће оне терапије који су у потпуности у складу са водичима и критеријумима и она ће означавати одговарајуће прописану терапију. Другу

групу чиниће оне терапије које не задовољавају дефиницију одговарајуће терапије у минимум једном параметру и сматраће се неодговарајуће прописаном терапијом.

Независне континуалне варијабле су:

- старост,
- тежина
- витални знаци
- клиренс креатинина
- број прописаних лекова на пријему
- број прописаних лекова на отпусту,
- доза сваког појединачног лека
- дужина коришћења лекова,
- дужина примене перитонеумске дијализе,
- дужина хоспитализације.

Подаци о њима добијаће се увидом у медицинску документацију и биће изражени нумерички.

Независне категоријске варијабле добијаће се увидом у медицинску документацију, и биће изражене квалитативно:

- **пол:** мушки/женски
- **заштићено име**
- **генеричко име**
- **модалитет примене:** орална, интравенска, интрамускуларна, интраперитонеална, депо-препарати, инхалациона, топикална.
- **групе прописаних лекова:** антибиотици (бета-лактами, макролиди, хинолони), антидепресиви, антиепилептици, седативи, бета-блокатори, аце инхибитори, диуретици, ендокринолошки опоидни анаггетици, антиреуматици, кортикостероиди, антихистаминици, антиастматици, антилипидемици, орални контрацептиви.
- **суплементи**
- **дијагнозе-према МКБ-10**

- **врста дијализне процедуре:** хронична амбулаторна перитонеумска дијализа (ЦАПД) и аутоматска перитонеумска дијализа (АПД)
- **присуство алергије:** да/не
- **степен образовања**
- **историја претходних озбиљних нежељених дејства лекова:** да/не

Збуњујуће варијабле добиће се увидом у медицинску документацију или интервјуом са пацијентима, оне су:

- Конкомитатне болести, континуална варијабла, која ће бити приказана нумерички *Charlson Comorbidity Index*-ом (CCI),
- Конкомитатна терапија, категоријска варијабла, која ће се формирати тако што ће се лековима додељивати вредности према АТЦ класификацији
- Навике ће бити приказане категоријским варијаблама и подаци ће се добити интервјуом.
 - Пушење (да, бивши пушач, не),
 - Кафа (више пута дневно, једном дневно, никад),
 - Алкохол (свакодневно, понекад, никад)

Лабораторијске анализе: ККС, биохемијска анализа крви, степена умањења уреје (енг. Urea Reduction Ratio, URR), *single-pool* индекса Kt/V (spKt/V), микробиологија

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина групе је одређена на основу снаге студије и вероватноће статистичке грешке првог типа. Очекивана снага студије тј вероватноћа да ћемо открити разлику која постоји међу групама је 80%, док је вероватноћа грешке првог типа (α) 0,05, за двосмерно тестирање хипотезе. Укупна величина узорка (енг. total sample size) износи 138, а израчуната је на основу програма *G power* и коришћењем логистичке регресије. На основу доступних литературних података из сличне студије издвојили смо вредност количника вероватноће (енг. odds ratio, OR) који је био 0,55 док је вероватноћа предиктора у контролној групи ($\Pr(Y=1|X=1) H_0$) била 0,638.

2.7.6. Статистичка обрада података

Добијени подаци ће бити анализирани коришћењем Статистичког пакета за социјалне науке (СПСС). Нормалност расподеле ће бити испитивана на основу особина расподеле (асиметрија, спљоштеност, присуство екстремних вредности, Шапиро-Вилков тест). Непрекидне променљиве ће бити представљане мерама централне тенденције и мерама варијабилности коришћењем параметријских (Студентов т-тест) или непараметријских тестова (Ман-Витнијев У-тест) у зависности од нормалности расподеле.

Категоријске променљиве биће изражене учесталошћу и процентуалном заступљеношћу разлика између група. Веза између две категоријске променљиве ће бити анализирана применом χ^2 -теста независних узорака или на основу Фишеровог теста тачне вероватноће.

Анализа фактора ризика биће вршена коришћењем униваријантне и мултиваријантне логистичке регресије. Статистичка значајност ће бити $p < 0,05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да је учесталост неадекватног прописивања лекова присутно код више од 50% пацијената подвргнутих перитонеаумској дијализи. Поред тога, очекује се да ће број прописаних лекова и број коморбидитета бити значајни фактори повезани са неадекватним прописивањем. Даље, утврдиће се и непознати фактори повезане са овом појавом.

Значај студије је, пре свега, у томе што, откривањем фактора ризика за неадекватно прописивање, стичемо увид које групе пацијената су највише угрожена овом појавом. На тај начин, усмерава се посебна пажња лекарима ка овим групама чиме се минимализује шанса за евентуалну грешку и унапређује квалитет прописане терапије.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Неодговарајуће прописивање лекова често је заступљено код пацијената који имају терминалну фазу бубрежне инсуфицијенције и потребу за терапијском заменом бубрежне функције, посебно код старијих од 65 година. Скорашња студија спроведена у Великој Британији која је укључила пацијенте са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом показала је забрињавајућу дискрепенцију између званичних водича и примењене терапије, односно потенцијално неправилно прописивање било је присутно у 65.5% пацијената. Групе лекова

које су најчешће неправилно прописиване биле се аналгетици, анти-микробни и анти-тромботични лекови. Утврђено је да главни узрок НПЛ-а код пацијената на хемодијализи, који су подвргнути антибиотској терапији, неадекватна доза и фреквенца примене лекова. Дугогодишње подвргавање хемодијализи, прописивање више лекова, лечење од стране више лекара били су главни фактори за повећање учесталости НПЛ-а код старијих пацијената на хемодијализи.

Перитонеумска дијализа је мање заступљена метода за замену бубрежне функције у односу на хемодијализу, али предстаља економски повољнију методу са истим клиничким исходом. Због тога се очекује повећање употребе ове методе у будућности, посебно у земљама у развоју. Утврђено је да главни узрок неадекватног прописивања лекова (НПЛ) код пацијената на хемодијализи, који су подвргнути антибиотској терапији, неадекватна доза и фреквенца примене лекова. Дугогодишњи терапијски третман хемодијализом, прописивање више лекова, лечење од стране више лекара, били су главни фактори за повећање учесталости НПЛ-а код старијих пацијената на хемодијализи.

Планирано истраживање обухватиће идентификацију фактора ризика за неадекватно прописивање лекова и омогућити издвајање посебне, високо-ризичне под-популације болесника на перитонеумској дијализи, на коју се могу усмерити мере намењене превенцији НПЛ, минимализирањем шанси за евентуалну грешку и унапређењем квалитета прописане терапије.

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације предлаже се проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација и доц. др Радица Живковић Зарић, доцент за ужу научну област Фармакологија. Предлог доц. др Радице Живковић Зарић за коментора ове докторске дисертације представља афирмацију развоја научно-истраживачког кадра Факултета медицинских наука и подстицање млађих научних и наставника за ангажовање у менторском раду.

3.1 Компетентност ментора

Проф др Слободан Јанковић и доц. др Радица Живковић Зарић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

Радови проф. др Слободана Јанковића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Folic MM, Djordjevic Z, Folic N, Radojevic MZ, Jankovic SM. Epidemiology and risk factors for healthcare-associated infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother.* 2020. doi: 10.1080/1120009X.2020.1823679.
2. Jankovic S, Zivkovic Zarić R, Stojadinovic M, Lazic Z, Cekerevac I, Susa R. Risk factors for potential drug-drug interactions in patients with pneumonia. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021;59(1):42-46.
3. Matic S, Radosavljevic I, Jankovic S, Natasa D. IL-10-1082G>A polymorphism, use of opioids and age affect the course of acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;32(2):178-185.
4. Janković SM, Janković SV. Lessons learned from the discovery of sodium valproate and what has this meant to future drug discovery efforts? *Expert Opin Drug Discov.* 2020;15(11):1355-1364.
5. Momčilović S, Jovanović A, Radojković D, Nikolić VN, Janković SM, Pešić M, Milovanović JR. Population pharmacokinetic analysis of bisoprolol in type 2 diabetic patients with hypertension. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(11):1539-1546.
6. Janković SM. Evaluation of zonisamide for the treatment of focal epilepsy: a review of pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(3):169-177.

Радови доц. др Радице Живковић Зарић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Stojadinovic D, Zivkovic Zarić R, Jankovic S, Lazic Z, Cekerevac I, Susa R. Risk factors for potential drug-drug interactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ir J Med Sci.* 2020;189(3):1123-1125.
2. Zarić MM, Čanović PP, Stanojević Pirković M, Knežević SM, Živković Zarić RS, Popovska Jovičić B, Hamzagić N, Simović Marković B, Marković N, Rilak Simović A. New gold pincer-type complexes induce caspase-dependent apoptosis in human cancer cells in vitro. *Vojnosanit pregl.* 2020; doi: 10.2298/VSP190507002Z.

3. Jankovic S, Zivkovic Zaric R, Stojadinovic M, Lazic Z, Cekerevac I, Susa R. Risk factors for potential drug-drug interactions in patients with pneumonia. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020. doi: 10.5414/CP203822.
4. Zivkovic Zaric R, Pejic A, Jankovic S, Kostic M, Milosavljevic M, Milosavljevic M, Opancina V. Antimicrobial treatment of *Kocuria kristinae* invasive infections: systematic review. *J Chemother.* 2019;31(3):109-119.
5. Djokovic J, Tomic Lucic A, Milovanovic O, Bazic D, Veselinovic M, Djukic A, Matovic S, Zivkovic Zaric R, Velickovic Radovanovic R, Jankovic S, Milovanovic J. Population pharmacokinetics of 25 hidroxy vitamin D in non-elderly postmenopausal women. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* 2019;76(1):129-136.
6. Zaric M, Zivkovic Zaric R, Mitrovic M, Nikolic I, Canovic P, Milosavljevic Z, Jovanovic D, Sekulic M, Zelen I. Teucrium polium induces apoptosis in peripheral blood lymphocytes isolated from human chronic lymphocytic leucemia. *Vojnosanit Pregl.* 2019; doi: 10.2298/VSP181010005Z.

4. Научна област дисертације

Медицина

5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Татјана Лазаревић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Доц. др Бојан Милошевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **доц. др Немања Ранчић**, доцент и научни сарадника Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Фармакологија, члан.

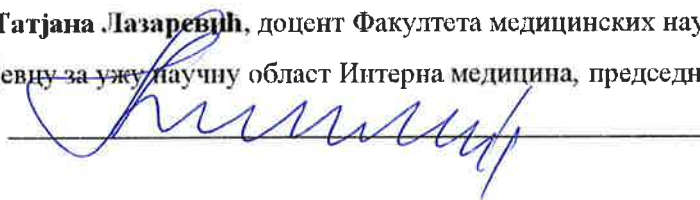
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Милорад Стојадиновић, 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.

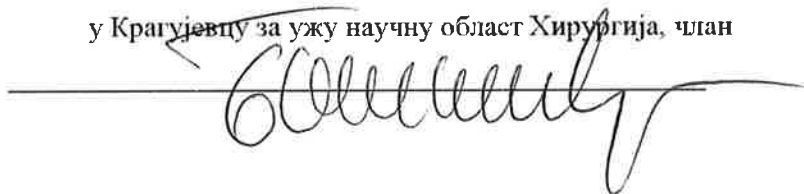
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Милорада Стојадиновић, под називом: „Неодговарајуће прописивање лекова код пацијената на перитонеалној дијализи“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Татјана Лазаревић, доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



Доц. др Бојан Милошевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета
у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан



Доц. др Немања Ранчић, доцент и научни сарадник
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду
за ужу научну област Фармакологија, члан



У Крагујевцу, 16.07.2021. године