

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 05.07.2022. godine, broj 11/VII-3/2-НН, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje kliničke inertnosti u terapiji dijabetes melitusa tip 2 među lekarima primarne zdravstvene zaštite u Beogradu“

kandidata dr Nemanje Isajev, zaposlenog u Novo Nordisk Pharma d.o.o. Beograd. Mentor je prof. dr Vesna Bjegović-Mikanović, a komentor akademik prof. dr Nebojša M. Lalić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Zoran Bukumirić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Zoran Hajduković, profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Nemanje Isajev napisana je na ukupno 85 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metode istraživanja, rezultati, diskusija, zaključak i literaturu. U disertaciji se nalazi ukupno 21 tabela i 5 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, kao i priloge: informacije za pacijente, obrazac informisanog pristanka za učesnike i korišćene upitnike u istraživanju.

U **uvodu** je pružen kratak pregled dijabetes melitusa kao hroničnog oboljenja, sa fokusom na dijabetes melitus tip 2. Predstavljene su faktori rizika koji dovode do nastanka ovog oboljenja i bliže objašnjen kompleksan mehanizam uticaja ovih faktora na razvoj bolesti. U uvodu su navedeni i parametri za postavljanje dijagnoze, kao i komplikacije do kojih može doći u slučaju neadekvatne kontrole bolesti. S obzirom da dijabetes melitus tip 2 predstavlja rastući

zdravstveni problem, predstavljeni su dostupni podaci o prevalenciji bolesti, kako kod nas, tako i u svetu. U uvodnom delu je dat osvrt i na preporuke za lečenje dijabetesa tip 2, prema Nacionalnom i svetskim vodičima. Definisani su fenomen kliničke inercije, faktori koji doprinose razvoju ovog fenomena, kao i izazovi koji stoje na putu rešavanja problema kliničke inercije u terapiji pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja postojanja i učestalosti fenomena kliničke inertnosti među lekarima na primarnom nivou dijabetološke zdravstvene zaštite, analiziranju demografskih, socio-ekonomskih i profesionalnih osobina lekara koje su povezane sa stepenom kliničke inertnosti, određivanju veze između terapijskih opcija i kliničke inertnosti i analiziranju povezanosti demografskih i socio-ekonomskih osobina pacijenata i stadijuma dijabetesa i pridruženih oboljenja sa pojavom kliničke inercije. Navedene su i hipoteze istraživanja: pretpostavka da je klinička inertnost u terapiji dijabetesa melitusa tip 2 na primarnom nivou zdravstvene zaštite: a) multifaktorijalna, b) zavisi od faktora povezanih sa pacijentom, v) zavisi od faktora povezanih sa lekarom, g) zavisi od faktora povezanih sa sistemom zdravstvene zaštite.

U poglavlju **metode istraživanja** navedeno je da se radi o studiji preseka, koja je sprovedena u periodu od septembra 2020. do jula 2021, sa privremenom pauzom tokom zimskog perioda, zbog nepovoljne epidemiološke situacije prouzrokovane epidemijom bolesti COVID-19. Istraživanje je sprovedeno u sledećim ustanovama na teritoriji grada Beograda: “Domu zdravlja Čukarica”, “Domu zdravlja Lazarevac”, “Domu zdravlja Zemun”, “Domu zdravlja Rakovica”, “Domu zdravlja Savski venac”, “Domu zdravlja Voždovac”, “Domu zdravlja Zvezdara” i “Domu zdravlja Stari grad”. Studija je odobrena je od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu (odobrenje broj 1550/IX-10, datum odobrenja 25. septembar 2019. godine).

Detaljno je opisan način određivanja veličine uzorka, uključivanja učesnika u istraživanje, kao i kriterijumi za uključivanje. Svi učesnici su pre uključivanja potpisali informisani pristanak. Svi upitnici koji su korišćeni u studiji su priloženi kao prilog 3. Upitnici su osmišljeni na osnovu sličnih publikovanih ispitivanja. Upitnik za lekare sastoji se od dela o osnovnim podacima, podacima o oboljenju i podacima o organizaciji dijabetološke službe. Upitnik za pacijente sastoji se od dela koji se odnosi na bolest i dela koji se odnosi na prihvatanje bolesti, uključujući terapiju i promenu stila života.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati ovog istraživanja klasifikovani u nekoliko poglavlja:

- 4.1. Karakteristike pacijenata i klinička inercija – zdravstveno stanje i način života pacijenata
- 4.2. Korelacija opšteg zdravstvenog stanja, stila života i kliničke inercije
- 4.3. Terapija dijabetes melitusa tip 2 i klinička inercija
- 4.4. Deskriptori zdravstvenog sistema i klinička inercija
- 4.5. Prediktori fenomena kliničke inercije – Multivarijantni model

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja, sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. Diskusija obuhvata poglavlja:

- 5.1. Izazovi u lečenju dijabetes melitusa tip 2 i klinička inercija
- 5.2. Karakteristike pacijenata, zdravstveno stanje, način života i klinička inercija
- 5.3. Trenutna terapija i klinička inercija
- 5.4. Deskriptori zdravstvenog sistema i klinička inercija
- 5.5. Prednosti i ograničenja istraživanja

Zaključak sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 97 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanje je pokazalo da je od 543 ispitivanja pacijenta, kod 224 pacijenta pokazana klinička inercija u terapiji, što čini 41,3% ispitivanog uzorka. Pokazano je da je klinička inercija u terapiji povezana sa trenutnom terapijom dijabetes melitusa tipa 2, tako da pacijenti koji u svojoj terapiji primenjuju kratkododelujuće insulinske analoge, srednjedugodelujuće insulinske analoge, kao i bifazne insulinske analoge, imaju veće šanse za razvoj ovog fenomena. Sprovedena mutivarijantna analiza pokazala je da faktori povezani sa pacijentom, faktori povezani sa lekarom i faktori povezani sa sistemom zdravstvene zaštite imaju uticaj na pojavu kliničke inertnosti u terapiji ovih pacijenata. U pogledu faktora povezanih sa pacijentom, pokazano je da duže trajanje dijabetesa i loše zdravstveno stanje pacijenta povećava šanse za nastanak kliničke inercije. Takođe, povećan indeks telesne mase je u

pozitivnoj korelaciji sa ovim fenomenom. Od faktora povezanih sa lekarom, pojavi kliničke inertnosti u terapiji doprinose opšte zdravstveno stanje pacijenta, hipoglikemijske epizode, dostupnost rezultata HbA1c i lipida, kao i terapija savremenim insuinskim analogima. Od faktora povezanih sa sistemom zdravstvene zaštite, pokazano je da upućivanje pacijenata u ustanove sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite smanjuje rizik za pojavu kliničke inercije u terapiji, ali da uticaj na njenu pojavu ima i tip edukacije koja se pruža lekarima.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Klinička inertnost u terapiji je prisutna za 41,3% ispitivanih pacijenata.

Pokazano je da opšte zdravstveno stanje pacijenta ima značajan uticaj na pojavu kliničke inercije u terapiji, te je rizik za njen razvoj veći kod pacijenata sa pridruženim komorbiditetima, dužim trajanjem dijabetesa i lošijim opštim zdravstvenim stanjem. Ovaj podatak potvrđen je i kroz druge radove. *Aujoulat* i saradnici su u svom radu otkrili da prisustvo pridruženih oboljenja sa sobom nosi veći rizik od nastanka kliničke inercije, dok su *Ruiz-Negron* i saradnici primetili da je ona češća za grupu pacijenata sa neadekvatno kontrolisanim dijabetesom, pacijenata koji primenjuju više antidijabetesnih lekova u terapiji, kao i pacijenata sa lošim opštim zdravstvenim stanjem, što je u korelaciji sa rezultatima dobijenim u ovom istraživanju. Kao čest komorbiditet dijabetesa, gojaznost, tj. povećan indeks telesne mase, pokazao je značajan uticaj na pojavu kliničke inercije u terapiji ovih pacijenata.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da terapija derivatima sulfoniluree nosi manji rizik za razvoj kliničke inercije u terapiji, dok lečenje savremenim insulinskim analogima nosi značajan rizik. Ovaj podatak može biti od velikog značaja kada se uzme u obzir da preporuke za lečenje dijabetes melitusa tip 2 u našoj zemlji predlažu intenziviranu insulinsku terapiju i savremen insulinske analoge kao opciju izbora za sve pacijente koji ne postižu dobru kontrolu dijabetesa drugim lekovima.

Analiziranjem prirode promene terapije primećeno je da je kod većine pacijenata (43,1%) došlo do korekcije doze već postojećeg leka. Kod 31,1% pacijenata je lekar uveo još jedan lek, dok je kod 25,9% lek promenjen. Ovo ukazuje na to da se klinička inercija u terapiji javlja prilikom uvođenja novog leka ili promene terapije.

Pored faktora povezanih sa lekarom, faktori povezani sa pacijentom pokazali su značajan uticaj na razvoj ovog fenomena. Kroz literaturu je kao jedna od najvećih barijera za intenziviranje terapije prikazana hipoglikemija. *Polonsky* i saradnici su u svom radu objavili da je skoro polovina ispitivanih pacijenata kao jedan od razloga za izbegavanje insulinske terapije upravo hipoglikemija. Istraživanje sprovedeno u okviru ove disertacije je takođe pokazalo da pacijenti koji prijavljuju više hipoglikemijskih epizoda imaju veće šanse za pojavu kliničke inercije u terapiji. Pridržavanje preporuka lekara o načinu ishrane i konzumaciji voća i povrća pokazano je kao važan faktor koji utiče na razvoj klinike inertnosti u terapiji, tako da je u grupi pacijenata koji su se pridržavali preporuka lekara, rizik za razvoj kliničke inercije u terapiji manji. Rad objavljen od strane *Ling-Wang* i saradnika takođe iznosi ovaj podatak, ali i da retko merenje HbA1c može imati uticaj na pojavu kliničke inertnosti. To je u skladu sa istraživanjem iz ove disertacije, u kome je pokazano da poštoji značajna razlika između grupa sa i bez kliničke inercije u terapiji u pogledu učestalost merenja glikoziliranog hemoglobina, što može predstavljati pitanje za sam zdravstveni sistem u Srbiji.

Posmatranjem faktora koji se odnose na zdravstveni sistem, pokazano je da upućivanje pacijenata u ustanove sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite, značajno smanjuje rizik za nastanak kliničke inercije u terapiji. Potencijalni razlozi za ovo su ponuđeni u nekoliko do sada objavljenih radova, koji su ispitali ovu temu. Takođe, primećeno je da lekari koji prisustvuju edukacijama u vidu prezentacija, koje su ujedno i najčešći vid edukacije, imaju veće šanse za ispoljavanje kliničke inertnosti prilikom propisivanja/korigovanja terapije dijabetes melitusa tip 2.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Isajev, N.; Bjegovic-Mikanovic, V.; Bukumiric, Z.; Vrhovac, D.; Lalic, N.M. Predictors of Clinical Inertia and Type 2 Diabetes: Assessment of Primary Care Physicians and Their Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 4436. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084436>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje kliničke inertnosti u terapiji dijabetes melitusa tip 2 među lekarima primarne zdravstvene zaštite u Beogradu“ dr Nemanje Isajev, prvi put pruža uvid u obim i rasprostranjenost fenomena kliničke inercije u terapiji pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, na primarnom nivou zdravstvene zaštite u našoj zemlji. Takođe, ovaj rad ispituje i diskutuje faktore koji koreliraju sa povećanjem rizika za razvoj kliničke inercije u terapiji, i to sa aspekta pacijenta, lekara, ali i sistema zdravstvene zaštite. Neki od tih faktora su zdravstveno stanje pacijenta, trajanje dijabetesa, komorbiditeti, trenutna terapija, poslednja korekcija terapije, indeks telesne mase, upućivanje pacijenata u ustanove sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite, prihvatanje preporuka lekara o ishrani, učestalost merenja HbA1c, kao i edukacija lekara. Rezultati dobijeni u ovom istraživanju su u saglasnosti sa ranije objavljenim rezultatima u drugim zemljama, što je obrazloženo i kroz diskusiju ove doktorske disertacije.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa *iThenticate* kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije “Ispitivanje kliničke inertnosti u terapiji dijabetes melitusa tip 2 među lekarima primarne zdravstvene zaštite u Beogradu”, autora Nemanje K. Isajeva, konstatujem da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 6%, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nemanje Isajev i odobri njegovu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, _____

Članovi Komisije:

Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić

Doc. dr Zoran Bukumirić

Prof. dr Zoran Hajduković

Mentor:

Prof. dr Vesna Bjegović- Mikanović

Komentor:

Akademik prof. dr Nebojša M. Lalić
