

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

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 02.11.2016. године, одлуком бр. IV-03-1044/39 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Анализа фактора ризика за настанак честих егзацербација хроничне опструктивне болести плућа које захтевају хоспитализацију и трошкови лечења**” кандидата Радише Павловића, у следећем саставу:

1. **доц. др Срђан Стефановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, председник;
2. **проф. др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. **проф. др Соња Вучковић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за уже научне области Фармакологија и Клиничка фармакологија и токсикологија, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Радише Павловића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Радише Павловић под називом „Анализа фактора ризика за настанак честих егзацербација хроничне опструктивне болести плућа које захтевају хоспитализацију и трошкови лечења”, урађена под менторством Слободана М. Јанковића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација, представља оригиналну научну студију која се бави утврђивањем утицаја појединих фактора ризика за настанак честих егзацербација хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) које захтевају хоспитализацију и трошковима лечења таквих егзацербација. Овој проблематици је кандидат у својој докторској дисертацији приступио на јединствен начин, испитијући утицај дужине трајања претходне хоспитализације, врсте изолованог узрочника у току претходне хоспитализације, присуства коморбидитета, примене, врсте и трајања терапије пре, у току и након хоспитализације, вредности гасних анализа, *pH* вредности и ацидобазног статуса, вредности рутинских лабораторијских анализа, постојања позитивне породичне анамнезе (респираторни систем, кардиоваскуларни систем), старости преко 65 година, пола, вредности форсираног експираторног волумена у првој секунди (*FEV1*) < 50% и вредности хематокрита < 41% на појаву честих егзацербација хроничне опструктивне болести плућа које захтевају хоспитализацију. Поред тога, утврђена је и висина директних трошкова лечења пацијената који су хоспитализовани ради лечења погоршања ХОБП-а. Сазнања о факторима ризика који могу довести до појаве егзацербације које захтевају хоспитализацију, посебно код пацијената који припадају фенотипу честих егзацербатора, могу значајно утицати на ток, исход, прогнозу и трошкове лечења ове болести.

До сада је показан утицај више фактора ризика на настанак егзацербација ХОБП-а: снижена вредност *FEV1* у односу на предвиђену, повећан број леукоцита, стадијум болести према *GOLD* (*The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) критеријумима и *BODE* (*body mass index, obstruction, dyspnea, and exercise capacity*) индекс, хронични кашаљ и продукција спутума, присуство депресије, квалитет живота испитиван

SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) упитником, употреба системских стероида оралним путем, *DOSE* (*dyspnea, obstruction, smoking, exacerbations*) и *ADO* (*age, dyspnea, obstruction*) индекси, док је за егзацербације које захтевају хоспитализацију показан утицај и следећих фактора ризика: *FEV1* < 50%, хематокрит < 41%, употреба *ACE* (ангиотензин-конвертујући ензим) инхибитора и блокатора рецептора за ангиотензин 2, присуство гастроэзофагеалне рефлуксне болести и нередовно коришћење инхалаторне терапије. Анализа података добијених у овом истраживању може пружити додатне информације о томе зашто су неки пацијенти више склони честим егзацербацијама које захтевају хоспитализацију, док други имају релативно стабилнији ток болести, као и да укаже на могућности утицаја на економски аспект лечења ових пацијената.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „chronic obstructive pulmonary disease“, „severe exacerbation“, „exacerbation frequency“, „risk factors“, „predictors“, „hospitalization“, „costs“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Радише Павловић под називом „Анализа фактора ризика за настанак честих егзацербација хроничне опструктивне болести плућа које захтевају хоспитализацију и трошкови лечења“ представља резултат оргиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Радиша Павловић рођен је 05.01.1976. у Крагујевцу где је завршио основну и средњу школу и Медицински факултет. Студент је докторских академских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и екпериментална фармакологија. Усмени докторски испит положио је 2012. године.

Запослен је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу у звању сарадника за ужу научну област Клиничка фармација од 2012. године, а од 2014. године обавља послове сарадника у звању асистента. Тема докторске дисертације под називом „Анализа фактора ризика за настанак честих егзацербација хроничне опструктивне болести плућа које захтевају хоспитализацију и трошкови лечења“ прихваћена је од стране Стручног већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу 07.11.2013. године.

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

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у два рада објављена у часописима индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 3 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова:

1. **Pavlovic R**, Jankovic S. Inverse correlation of *Acinetobacter* spp. resistance rate and ciprofloxacin utilization. *J Antibiot (Tokyo)* 2014; 67(3):273-5. (категорија **M22**)
2. 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. (категорија **M22**)
3. **Pavlovic R**, Stefanovic S, Lazic Z, Jankovic S. Factors associated with rate of COPD exacerbations that require hospitalization. *Turk J Med Sci* 2016; DOI: 10.3906/sag-1510-142. (категорија **M23**)

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Радише Павловић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Написана је на 123 стране и има 24 табеле, 34 графикона и 10 слика. Поглавље

Литература садржи 191 цитирану библиографску јединицу из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин изложио актуелна сазнања о факторима ризика за настанак погоршања ХОБП-а која захтевају хоспитализацију и, обзиром да је показано да је егзацербације ХОБП-а могуће спречити, указао на значај утврђивања нових, до сада непознатих фактора ризика. Такође је детаљно представио актуелну ситуацију фармакоекономских показатеља лечења како саме болести тако и погоршања у Србији и у свету и указао на потребу познавања фактора ризика за настанак егзацербација и са аспекта могућности смањења висине трошкова лечења пацијената који болују од ове болести.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да на узорку пацијената који су хоспитализовани најмање једном установи нове, до сада непознате факторе ризика за настанак честих егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију, потврди или оповргне значај до сада утврђених фактора ризика за настанак честих егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију, као и да утврди висину директних трошкова лечења егзацербација које захтевају хоспитализацију пацијената који припадају фенотипу честих егзацербатора и разлику у односу на трошкове лечења егзацербација пацијената који не припадају овој популацији.

Материјал и методологија рада адекватно су и прецизно формулисани и презентовани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона студија типа случај-контрола, у којој је ретроспективним приступом идентификован и анализиран утицај потенцијалних фактора ризика за настанак честих егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију. Случајеви и контроле у овом истраживању су бирани из згодног узорка, при чему су у анализу један за другим (узастопно) укључени подаци из историја болести свих пацијента који су задовољавали критеријуме за избор испитаника. Подаци преосталих пацијената су искључени из даљих анализа због непотпуних података у историјама болести или стања која условљавају смањење параметара функције плућа. Укупно је прегледано 512 историја болести

пацијената, што уједно и представља укупан број хоспитализованих пацијената услед погоршања ХОБП-а у периоду истраживања (2010-2012).

Кандидат је у свом раду прецизно навео начин статистичке обраде података. Коришћене су средње вредности \pm SD за континуалне варијабле и учесталост (проценти) за категоријске варијабле. Од параметарских тестова коришћен је *Student's t* тест за утврђивање разлика у опсервираној просечној вредности за континуалне варијабле, под условом да је утврђена нормална расподела вредности на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста. Непараметарска алтернатива, *Mann-Whitney* тест, коришћен је уколико подаци нису пратили нормалну дистрибуцију. Разлике између група у учесталости појединих категорија утврђене су Хи-квадрат тестом, односно *Fisher*-овим тестом стварне вероватноће у случају да је забележена мала учесталост. Потенцијални предиктори опсервираног исхода утврђени су бинарном логистичком регресијом, а јачина повезаности изражена је вредностима сировог и коригованог унакрсног односа шанси (*Odds ratio*) са припадајућим 95% интервалом поверења.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 24) и графиконима (укупно 34). Показано је да су старост, дужина хоспиталног лечења, *FEV1/FVC* однос (Тифно индекс), вредност Ц реактивног протеина (*CRP*) и присуство коморбидитета респираторног система најзначајнији фактори ризика за настанак честих егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију у испитиваној популацији пацијената.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена повезаност сваког од испитиваних фактора ризика са праћеним исходом. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области, уз истовремено указивање на велику разноликост резултата истраживања повезаних са темом спроведеног истраживања. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Радише Павловић под називом „Анализа фактора ризика за

настанак честих егзацербација хроничне опструктивне болести плућа које захтевају хоспитализацију и трошкови лечења“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

- Старост представља протективни фактор настанка погоршања ХОБП-а тј. пацијенти који су старији за једну годину имају за 4,6% мање шансе да доживе најмање још једну егзацербацију која захтева хоспитализацију у току наредних година дана.
- Са повећањем трајања болничког лечења погоршања ХОБП-а за један дан, ризик од појаве најмање још једне егзацербације у току наредних година дана повећава се за 12,8%.
- Популација пацијената која има мање година, а значајно ниже вредности FEV_1 , форсираног виталног капацитета (FVC) и односа FEV_1/FVC , имаће веће шансе да доживи најмање још једну егзацербацију у току наредних година дана. Посматрајући само вредност Тифно индекса, може се рећи да ће пацијенти којима се вредност овог параметра повећа за 1 имати за 4,5% мањи ризик да доживе егзацербацију ХОБП-а у наредних година дана, тј. да је вредност односа FEV_1/FVC протективни фактор настанка погоршања ХОБП-а.
- Вредност концентрације CRP мерена на пријему у болницу током фазе погоршања болести може утицати на појаву поновне егзацербације ХОБП-а која захтева хоспитализацију. При томе, показано је да концентрација CRP -а $> 10\text{mg/l}$ може имати протективни значај.
- Присуство удружених респираторних болести, тј. акутне и хроничне, парцијалне или глобалне респираторне инсуфицијенције, представља снажан фактор ризика за настанак егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију. Посебно се као предиктивни фактор издваја присуство хроничне респираторне инсуфицијенције.
- Највећи удео у трошковима лечења пацијената који болују од ХОБП-а имају егзацербације које захтевају хоспитализацију. Значајно више ресурса је потребно за лечење егзацербације ХОБП-а пацијената који су у току једне године имали

најмање две хоспитализације, посебно у смислу веће употребе кортикостероида и препарата теофилина.

- У периоду од три године (2010-2012), просечно је било потребно издвојити 7686,53 РСД више за време проведено у болници у току лечења егзацербације ХОБП-а пацијената који су у току једне године доживели најмање два погоршања.
- У периоду од три године (2010-2012), просечно је било потребно издвојити 8564,73 РСД више за време проведено у јединици полуинтензивне неге у току лечења егзацербације ХОБП-а пацијената који су у току једне године доживели најмање два погоршања.
- При процени укупних трошкова лечења погоршања ХОБП-а (трошкови боравка у болници, свих употребљених лекова, материјала и пружених услуга) и при њиховом упоређивању између посматраних група, такође је уочено да је потребно издвојити просечно 10608 РСД више за лечење погоршања ХОБП-а која захтевају хоспитализацију пацијената који су доживели најмање још једну егзацербацију у току једне године.
- Пушачки стаж обе групе пацијената испитиване популације није показао битан утицај на учесталост појаве егзацербација ХОБП-а која захтевају хоспитализацију, али треба истаћи да је опсервирана просечна вредност износила нешто више од 35 паклица/година. Плански приступ и активности у смислу превенције, престанка и одвикавања од конзумирања дувана су неопходни.
- Неопходно је доношење и увођење у праксу додатних стратегија којима би се смањила учесталост појаве егзацербација ХОБП-а и које могу допринети побољшању квалитета живота таквих пацијената.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос утврђивању фактора ризика за настанак честих егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију. Сазнања о фактора ризика који су идентификовани овим истраживањем и предузимање адекватних мера може пружити значајну помоћ у смањењу учесталости

појаве егзацербација ХОБП-а, побољшању квалитета живота пацијената и смањењу директних трошкова лечења.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категирија M23).

1. **Pavlovic R, Stefanovic S, Lazic Z, Jankovic S.** Factors associated with rate of COPD exacerbations that require hospitalization. Turk J Med Sci 2016; DOI: 10.3906/sag-1510-142.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Радише Павловић под називом „**Анализа фактора ризика за настанак честих егзацербација хроничне опструктивне болести плућа које захтевају хоспитализацију и трошкови лечења**“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Радише Павловић, под менторством проф. др Слободана М. Јанковића, представља оригинални научни и практични допринос у потпунијем сагледавању фактора који утичу на појаву честих егзацербација хроничне опструктивне болести плућа које захтевају хоспитализацију као и трошкова лечења ових егзацербација.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Анализа фактора ризика за настанак честих егзацербација хроничне опструктивне болести плућа које захтевају хоспитализацију и трошкови лечења**“, кандидата др Радише Павловић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

доц. др Срђан Стефановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, председник

проф. др Зорица Лазић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

проф. др Соња Вучковић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за уже научне области Фармакологија и Клиничка фармакологија и токсикологија, члан

У Крагујевцу,

17.11.2016. године