

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**Одлука Наставно-научног већа о формирању комисије за оцену
завршене докторске дисертације**

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 28.10.2015. године, одлуком број 01-10966/3-30 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Анализа фактора повезаних са неодговарајућим прописивањем лекова пацијентима старије животне доби**“, кандидата др Иване Пројовић у следећем саставу:

1. **Проф. др Марко Фолић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, председник
2. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан
3. **Проф. др Зоран Шегрт**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Медицинска токсикологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата др Иване Пројовић 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 Иване Пројовић под називом „Анализа фактора повезаних са неодговарајућим прописивањем лекова пацијентима старије животне доби“ представља оригинално научно дело базирано на анализи и процени значаја потенцијално модификујућих фактора ризика удружених са неадекватним прописивањем лекова код пацијената старије животне доби (≥ 65 година старости), амбулантно леченим у примарној здравственој заштити у Републици Србији.

Рационална фармакотерапија старих пацијената удружена је са бројним изазовима проистеклим из потенцијално значајних измена у фармакокинетици лекова и осетљивости старијег организма на њихове ефекте, као и великих индивидуалних варијација у погледу степена оштећења здравља и функционалне способности болесника. Како су старије особе уједно и најучесталији корисници медикамената услед повећане инциденције обољевања од различитих болести, али и коморбидитета, у комплексном поступку доношења одлуке о њиховом лечењу релативно често се јављају грешке у прописивању терапије (литературно обједињене термином „неодговарајуће прописивање лекова“). Овакав вид прописивања медикамената пацијентима старије животне доби данас се сматра једним од најзначајнијих проблема јавног здравља, узимајући у обзир високу и постојану учесталост присуства поменуте појаве (у просеку око 20% у примарној здравственој заштити, односно у знатно већем проценту код стационарно лечених болесника) и њену непосредну повезаност са неповољним исходима лечења (већа учесталост развоја озбиљних нежељених дејстава лекова, пораст морбидитета и морталитета, прекомерна потрошња ограничених здравствених ресурса и слично). С обзиром на огроман значај, неодговарајућим прописивањем лекова старим особама бавила су се бројна истраживања која су у сврху унапређења превентивних мера нарочито била усмерена на епидемиолошке аспекте проблема. Међутим, у зависности од врсте и дизајна истраживања, врсте коришћених критеријума за процену адекватности прописивања, врсте неодговарајућег прописивања као испитиваног исхода, географске регије и нивоа система здравствене заштите где је испитивање спроведено, у претходним студијама добијени су опречни и неконзистентни резултати, како у делу процене инциденције и преваленције појаве, тако и по питању фактора који доприносе таквом понашању прописивача. Поједини подаци везани за ординирање лекова старијој српској популацији указују на значајно висок проценат заступљености прописивања сувишних, односно изостанак прописивања релевантних индикованих лекова (27,3%, односно 50,5%) на нивоу примарне здравствене заштите. Мада је показано да на неодговарајуће прописивање лекова старијим пацијентима могу утицати бројни фактори дириговани од стране самог пацијента (пол, старост, тежина постојећих болести, материјални статус и слично),

здравственог система или друштва у целини, клинички значајна позитивна повезаност добро је документована једино у домену броја прописаних лекова по пацијенту и сувишног/нетачног прописивања, сходно чему су, генерално, подаци о адитивном утицају удружених фактора ризика веома оскудни.

На основу свега изложеног, значај приложене докторске дисертације утемељене на верификацији потенцијалних фактора који доприносе неодговарајућем прописивању лекова старијим пацијентима на нивоу примарне здравствене заштите огледа се сагледавању рационалног приступа у домену медикаментозне оптимизације и побољшању клиничких и економских исхода лечења ове вулнерабилне популације пацијената.

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

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи (и њихових комбинација): „prescribing“, „older people“, „potentially inappropriate prescribing“, „potentially inappropriate medications“, „potentially prescribing omissions“, „STOPP&START criteria“, „risk factors“ утврђено је да до сада није спроведена и публикована свеобухватна студија идентичног дизајна методолошког приступа у којој су анализирани релевантни фактори ризика, као и њихов релативни значај у погледу утицаја на неодговарајуће прописивање лекова пацијентима старије животне доби у примарној здравственој заштити, где се и, према важећим прописима у Републици Србији, дефинише „коначна“ терапија коју ће пацијент користити.

Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Иване Пројовић под називом „Анализа фактора повезаних са неодговарајућим прописивањем лекова пацијентима старије животне доби“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Др мед. Ивана Пројовић (девојачко Ивковић) рођена је 02.11.1981. године у Крагујевцу. Основну школу завршила је са одличним успехом, као носилац Вукове дипломе, а потом и Прву крагујевачку гимназију, са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је школске 2000/2001. године, а дипломирала 2007. године са просечном оценом 8,66. Након обављеног приправничког лекарског стажа, положила је стручни испит октобра месеца 2007. године.

Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2007/2008. године, изборно подручје Молекулска медицина - Клиничка и експериментална фармакологија. Усмени докторантски испит положила је у фебруару 2011. године. Тема докторске дисертације под називом „Анализа фактора повезаних са неодговарајућим прописивањем лекова пацијентима старије животне доби“ прихваћена је

од стране Стручног већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу 11.07.2013. године.

Током 2008. године волонтирала је на одељењу хематологије КБЦ Бежанијска коса у Београду. Од маја 2008. запослена на месту стручног сарадника за област маркетинга у фармацеутској компанији „Крка Фарма“.

На пољу свог континуираног стручног усавршавања, др Ивана Пројовић је била учесник на бројним међународним и регионалним симпозијумима и конгресима посвећеним тематици у области фармакологије, опште и интерне медицине и психијатрије.

Аутор је и коаутор шест радова, од којих су три публикована у форми пуног текста у домаћим и интернационалним часописима, док преостала три рада представљају саопштења са националног скупа штампана у изводу.

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

- 1. 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* 2015; *in press* doi: 10.1007/s00228-015-1957-1 (**M22-5 бодова**)
- 2. Janković S, Bojović D, Vukadinović D, Daglar E, Janković M, Laudanović D, Lukić V, Misković V, Potpara Z, Projović I, Cokanović V, Petrović N, Folić M, Savić V.** Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(10): 819-24. (**M23-3 бода**)
- 3. Projović I, Raković I.** Propisivanje lekova zasnovano na višekriterijumskom odlučivanju. *Med. čas* 2012; 46(4): 232-6. (**M53-1 бод**)

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду остали су исти. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном.

Докторска дисертација др Иване Пројовић написана је на 98 страна укључујући и библиографске податке и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал, Методологија, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Рад садржи укупно 9 табела и 44 графикона. Поглавље „Литература“ садржи 117 релевантних цитираних библиографских јединица из домаћих и иностраних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин изложио актуелна сазнања о проблему потенцијално неодговарајућег прописивања лекова старијим пацијентима. Старење становништва представља глобални демографски феномен удружен са бројним неминовним последицама по јавно здравље.

Нерационална употреба лекова код пацијента старије животне доби тематика је бројних спроведених истраживања која су се, пак, доста разликовала у методолошком приступу, не само у погледу врсте и начина примене инструмента за процену неодговарајућег прописивања, врсте (облика) неодговарајућег прописивања као испитиваног исхода и институционалног нивоа у систему здравствене заштите, него и по питању избора потенцијалних предиктора и поступака анализе њихове повезаности са посматраним исходом. Сходно наведеном, унутар тезе посебна пажња је посвећена адекватном одабиру и релеватној примени инструмената за процену неодговарајућег прописивања лекова старијим пацијентима, различитих по својој сензитивности за откривање грешака у прописивању удружених са настанком озбиљних нежељених дејстава лекова. Узимајући у обзир и чињеницу да су литературни подаци о адитивном деловању удружених фактора ризика оскудни и непоуздани, кандидат се у свом истраживању нарочито осврнуо на терапијске проблеме код старијих пацијената повезане са фармаколошким карактеристикама лекова. Такође, обзиром да у савременој клиничкој пракси, осим испитивања инциденције неодговарајућег прописивања лекова, репрезентативан значај у планирању мера и активности у домену превенције и сузбијања овог проблема има и испитивање потенцијалних узрочника, посебан акценат је стављен на већ постојећа знања о могућим факторима који доприносе његовој појави, али уз свеобухватни закључак о изостанку поузданих информација и постојању бројних недоумица удружених са поменутом проблематиком.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани. Кандидат је у свом раду намеравао да на узорку пацијената старије животне доби, са удруженим патолошким стањима који су на амбулантном режиму лечења, примарно утврдити значајне факторе повезане са неодговарајућим прописивањем лекова (сувишним и/или нетачним прописивањем, односно са изостављањем из терапије клинички индикованих лекова), а потом одреди њихов релативни значај и детаљно испита узајамне потенцијалне клинички смислене интеракције уз следствени предлог адекватних мера за превазилажење проблема неодговарајућег прописивања лекова старијим пацијентима у условима који владају у Републици Србији.

Материјал и методологија рада адекватно су и прецизно формулисани и презентовани. Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона студија типа случај-контрола у којој је ретроспективним приступом идентификована и анализирана изложеност потенцијалним факторима ризика за неодговарајуће прописивање лекова старијим пацијентима (≥ 65 година старости) са коморбидитетом у примарној здравственој заштити. Како би се прецизно испитали потенцијални фактори ризика који значајно утичу на прекомерно и/или нетачно прописивање, односно изостављање или непрописивање клинички оправданих, есенцијалних лекова у терапији, а што је утврђено уз помоћ валидираних *STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions)* и *START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)* критеријума, истовремено су спроведене две одвојене опсервационе студије већ поментог типа. На основу исхода од интереса,

„случајеви“ су дефинисани као пацијенти са најмање једним прописаним леком (*Potentially inappropriate medication, PIM*) са *STOPP* листе (студија 1), односно пацијенти који су имали најмање један есенцијални лек који је недостајао у терапији (*Potential prescribing omission, PPO*) према *START* критеријумима (студија 2), док су контролне групе формиране од пацијената из истих здравствених установа код којих нису учињени наведени пропусти у медикаментозном прописивању. У обе студије, однос „контрола“ и „случајева“ био је 2:1, тј. по две „контроле“ су упарене и понаособ усклађене са сваком од „случајева“ према старости и полу. „Случајеви“ и „контроле“ су упоређивани према степену изложености посматраним факторима ризика током претходних 12 месеци који су обухватили социо-демографске и клиничке карактеристике пацијената, њихове животне навике и карактеристике здравствене неге (заштите) коју су добијали у поменутом пређашњем периоду, као и личне и професионалне карактеристике њихових изабраних лекара опште праксе.

Истраживање је укупно обухватало 366 пацијената (122 „случаја“ и 244 „контроле“) укључених у студију 1, односно 324 пацијента (108 „случајева“ и 216 „контрола“) у студију 2. Међу њима, 98 од укупно 362 пацијента сврстаних у контролне групе (27,1%), представљало је заједничке „контроле“. Прорачун величине узорка априори заснован је на очекиваној разлици између „случајева“ и „контрола“ у преваленцији изложености главним факторима ризика за *PIM* и *PPO* забележеној у претходним студијама (као што су редовна употреба 5 или више лекова свакодневно за *PIM*, односно *CCI* (*Charlson*-ов индекс коморбидитета) ≥ 2 за *PPO*) од најмање 20%, уз њихову учесталост у свакој од контролних група од 50%. Разлика од 20% је сматрана за минималну клинички значајну величину ефекта. Узимајући у обзир и однос расподеле пацијената међу упоређиваним групама од 2:1 у корист „контрола“, снагу студије од 0,95 (величину грешке типа 2 од 5%), као и ниво статистичке значајности (алфа) од 0,05 (величину грешке типа 1 од 5%), а за тестирање нулте хипотезе, тј. упоређивање две независне пропорције једносмерним *Z*- тестом, укупно 286 пацијената (95 „случајева“ и 191 „контрола“) било је потребно у смислу минималног броја учесника за сваку од две симултано спроведене студије типа „случај-контрола“.

Студија је спроведена у шест од девет установа опште праксе који послују у оквиру Службе опште медицине Дома здравља Крагујевац, у периоду од септембра 2013. до септембра 2014. године. Неопходни подаци прикупљени су увидом у здравствене картоне пацијената, затим прегледом отпусних листа ранијих хоспитализација (ако су спровођене) и специјалистичких извештаја (уколико су били доступни), као и документације доступне у Одељењу плана и анализе, медицинске статистике и социјалне медицине са информатиком ДЗ Крагујевац. У циљу прикупљања што квалитетнијих података, урађен је неструктурирани упитник за пацијенте, као и за њихове изабране лекаре који су претходно проучили протокол истраживања и пристали да у њему учествују. Прикупљање података је обављено у једном маху (времену), пошто је од испитаника претходно добијена писана сагласност за учешће у истраживању. Подаци прикупљени из упитника односили су се на

следеће варијабле: социо-демографске карактеристике пацијената (године старости, пол, место становања, ниво образовања и месечни приходи од пензије), број прописаних лекова у хроничној терапији, животне навике пацијената, затим радно место (радno окружење), године радног искуства у општој пракси и ниво основног медицинског образовања изабраног лекара опште праксе пацијента, као и број посета стручних сарадника запослених у маркетингу фармацеутских кућа изабраном лекару у одређеном претходном временском периоду.

У циљу свеобухватног приступа новооткривеним случајевима у дефинисаном студијском периоду, *PIM* и *PPO* догађај је узиман као релевантан само уколико је пацијенту прописан неодговарајући рецепт током посета изабраном лекару у последња 3 месеца. *PIM* и *PPO* су процењивани уз коришћење свих расположивих клиничких података пацијената добијених у сарадњи са њиховим изабраним лекарима опште праксе. За процену *PPO* нису узимани у обзир лекови са *START* листе који су контраиндиковани код конкретног пацијента у складу са одобреним Сажетком карактеристика лека у Републици Србији. У наставку, уколико је у терапији изостављен лек који у нашој земљи према важећим здравственим прописима не могу прописати изабрани лекари опште праксе без извештаја (предлога) специјалисте из одређене области медицине или надлежне здравствене установе, одговорност лекара опште праксе за такав негативан исход није била одбачена.

Како би се остварио висок степен интеграције пацијената који у терапији имају неодговарајуће прописане лекове, обухватајући и домене потенцијалних лек-лек и лек-болест интеракција, као и прописивање „дуплиране медикаментозне терапије“, приликом регрутовања и избора испитаника поштовани су критеријуми за укључивање у студију базирани на неопходности да су пацијенти на амбулантном режиму лечења у примарној здравственој заштити, да имају најмање две хроничне болести које захтевају свакодневну употребу лекова, да свакодневно користе најмање два лека прописана на рецепт и да су им исти лекови на рецепт прописани у последња три месеца, те да је добијен датирани и потписани информисани пристанак о учешћу и испитивању. Искључујући критеријуми обухватали су пацијенте млађе од 65 година, пацијенте који ниједном нису посетили лекара у последњих 6 месеци, пацијенте који су умрли у периоду регрутовања испитаника, затим терминално или тешко оболеле пацијенте који здравствену заштиту остварују преко службе кућног лечења, пацијенте хоспитализоване у периоду спровођења истраживања, пацијенте са малигним обољењима код којих је у току била примена хемио и/или радиотерапије, пацијенте са некомплетном документацијом, пацијенте који су већ укључени у неку другу студију и пацијенте који се самоиницијативно лече у приватним здравственим установама.

У циљу адекватне идентификације фактора ризика који могу допринети неодговарајућем прописивању лекова код старијих особа амбулантно лечених у примарној здравственој заштити, у истраживању су праћене и анализирани следеће варијабле: степен тежине коморбидитета (варијабла мерена помоћу инструмента „*Cumulative Illness Rating*

Scale for Geriatrics (CIRS-G)“, на основу свих релевантних дијагностичких показатеља узетих из доступне медицинске документације пацијената), лоше (нездраве) животне навике пацијената (обележје опсервирано као категоријска, дихотомна променљива која је обухватала најмање две навике повезане са ризиком од погоршања здравственог стања), затим укупан број прописаних лекова за редовну употребу, проценат лекова који се издају о трошку обавезног здравственог осигурања у односу на укупан број лекова прописаних за свакодневну употребу, број посета изабраним лекарима опште праксе у последњих 12 месеци, број амбулантних прегледа лекара специјалиста на различитим нивоима система здравствене заштите у претходних 12 месеци, број хоспитализација у претходних 12 месеци, број допунских дијагностичких процедура (лабораторијске анализе, радиографска снимања, различита функционална испитивања...) обављених у претходних 12 месеци, радно место (окружење) изабраног лекара опште праксе, степен стручног усавршавања изабраног лекара опште праксе (специјалиста или не), радно (професионално) искуство изабраног лекара опште праксе (број година радног стажа) и просечан број посета представника фармацеутских кућа изабраном лекару опште праксе на недељном нивоу у претходних 12 месеци. Утицај поменутих фактора на *PIM*, односно *PPO*, прилагођен је за ефекте потенцијалних збуњујућих варијабли које су се односиле на социодемографске карактеристике пацијената као што су старост, пол, место становања, живот у заједници са неком другом особом (или самосталан начин живота), стручна спрема и износ месечних прихода од пензије (већи или мањи од просечне пензије у Србији у опсервираном периоду).

Будући да измерене вредности континуалних варијабли нису пратиле нормалну расподелу на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста ($p < 0,05$), за њихово сумирање коришћене су следеће мере централне тенденције и варијабилитета: медијана, интерквartilни ранг (*IQR* 25-75) и интервал варијабилности (дистрибуције), а анализирани су у односу на разлике између „случајева“ и „контрола“ применом *Mann-Whitney U* теста. Категоријске варијабле приказане су кроз фреквенцију јављања и процентулану заступљеност појединих категорија, а разлике у дистрибуцији између упоређиваних група анализирани су помоћу χ^2 теста. Процена значајних фактора ризика, односно протективних фактора повезаних са посматраним дихотомним исходима (*PIM*, односно *PPO*), као и испитивање значаја њихових међусобних клинички смислених интеракција, урађена је помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије (БЛР), а резултати изражени као сирови (*crude*) и прилагођени (*adjusted*) *OR* са припадајућим 95% *CI* ($95\% CI = 1,96 * SE$). При томе, коришћени су и „*conditional*“ (без укључивања „мечујућих“ варијабли, старости и пола) и „*unconditional*“ (уз укључивање старости и пола као „мечујућих“ варијабли) модели, али како су резултати анализа били веома слични, приказане су само вредности добијене помоћу „*unconditional*“ модела БЛР. За све анализе, резултати су сматрани статистички значајним уколико је посматрана двосмерна вероватноћа нулте хипотезе имала мању вредност од 5% ($p < 0,05$), док је вредност *OR*

узимања као значајна уколико 95%CI није обухватао јединицу. За прорачун и обраду података коришћен је SPSS-18 статистички софтвер за Windows.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама и графиконима. У спроведеном истраживању, између осталог, утврђено је да су полифармација, лоше животне навике и честе посете стручних сарадника из фармацеутских кућа изабраним лекарима опште праксе у Дому здравља Крагујевац, најзначајнији фактори ризика за прописивање потенцијално неодговарајућих лекова старијим, амбулантно леченим пацијентима. Са друге стране, посебним значајем у домену могуће „протективне“ улоге, одликује се процена *CIRS-G* индекса тежине коморбидитета као мере утицаја удружених хроничних болести на свеукупно здравствено стање и функционисање пацијента. У погледу изостанка прописивања клинички индикованих лекова, променљиви фактори за које је показана повезаност са поменутиим дихотомним исходом били су радно окружење изабраног лекара опште праксе и учесталији амбулантни прегледи лекара специјалиста.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена и јасно продискутована повезаност сваког од испитиваних фактора ризика са праћеним исходом од интереса. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области, уз истовремено указивање на велику разноликост светских ставова повезаних са тематиком спроведеног клиничког 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 Иване Пројовић под називом „Анализа фактора повезаних са неодговарајућим прописивањем лекова пацијентима старије животне доби“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- Одређивање значајних фактора који значајно утичу на потенцијално неодговарајуће прописивање лекова и њихових међусобних интеракција може бити од велике помоћи лекарима у процесу доношења одлуке о лечењу и смањењу нерационалне употребе лекова код пацијената старије животне доби.
- Један од најзначајнијих променљивих фактора ризика за прописивање потенцијално неодговарајућих лекова старијим пацијентима је полифармација. Избегавање „велике“ полифармације од стране изабраних лекара опште праксе може смањити грешке у прописивању лекова, а тиме имати и далекосежне позитивне последице по јавно здравље и друштво у целини.
- Лоше (нездраве) животне навике старијих пацијената могу значајно утицати да они у терапији имају потенцијално погрешан лек, сходно чему примена

нефармаколошких мера у циљу побољшања здравствено-економских исхода лечења на рачун смањења употребе лекова може знатно умањити ризик од нерационалног прописивања.

- Изабрани лекари опште праксе који су остваривали честе директне контакте са стручним сарадницима фармацеутских компанија (најмање једном недељно) имали су већу склоност да својим старијим пацијентима пропишу лек који потенцијално није био одговарајући. Смањење маркетиншког утицаја промотивног материјала о лековима на изабране лекаре опште праксе било би од великог значаја за унапређење квалитета прописивања лекова.
- Једини променљиви фактори ризика за изостанак прописивања есенцијалних, клинички индикованих лекова били су радно окужење изабраних лекара опште праксе и учесталији амбулантни прегледи лекара специјалиста на различитим нивоима система здравствене заштите. Поред тога, заштитни ефекат на појаву потенцијалних грешака у прописивању и изостанак прописивања индикованих лекова могу имати већи степен тежине коморбидитета, посебно уколико је већи број органских система код пацијента захваћен најтежим поремећајима.
- Потенцијална решења у сузбијању проблема неодговарајућег прописивања лекова код старијих пацијената и спречавању његових негативних последица могла би да буду: (1) имплементација *STOPP* и *START* критеријума у рутинску клиничку праксу; (2) израда и практична имплементација „фармаколошког профила пацијента“, нарочито на нивоу примарне здравствене заштите; (3) појачање контроле промотивног материјала и информација о лековима које фармацеутске компаније достављају здравственим радницима на институционалном нивоу, уз примарно ангажовање клиничких фармаколога или фармацеута; (4) активнији приступ свих здравствених радника и сарадника у промовисању здравог начина живота уз масовније укључивање и подршку регулаторних тела и других институција здравственог система.
- Обзиром да идентификација променљивих фактора ризика за потенцијално неодговарајуће прописивање лекова завређује посебну пажњу, нове проспективне студије рађене на већем узорку неопходне су не само како би се утврдила могућност генерализације налаза овог истраживања, већ и да би се прецизније сагледали и анализирали клинички, хуманистички и економски исходи лечења код старијих пацијената са потенцијално неодговарајућим прописивањем лекова сходно *STOPP* и *START* критеријумима.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Због интензивног старења опште популације у данашње време, старије особе се намећу и као највећи корисници лекова, превасходно услед знатно веће учесталости различитих обољења у том животном добу. Примена мера превенције у циљу смањења

појаве нерационалне примене лекова код ове популације, и поред значајне подршке регулаторних и стручних тела, није дала очекиване (задовољавајуће) резултате.

Презентовани резултати истраживања дају оригинални и важан допринос разумевању значаја и утицаја релевантних фактора ризика, али и протективних фактора за неодговарајуће прописивање лекова пацијентима старије животне доби. У погледу препрека и изазова са којима се данас суочавају лекари опште праксе у Републици Србији у домену одговарајућег прописивања лекова, имплементација имплицитних и експлицитних критеријума за процену неодговарајућег прописивања лекова, израда и практична имплементација „фармаколошког профила пацијента“, појачање контроле промотивног материјала и информација о лековима које фармацеутске компаније достављају здравственим радницима на институционалном нивоу, уз активнији приступ свих здравствених радника и сарадника у промовисању здравог начина живота и масовније укључивање и подршку регулаторних тела и других институција здравственог система, само су неке од мере су које би значајно допринеле прописивачима у домену адекватног решавања сложених терапијских проблема код старих особа.

Адекватно познавање и сагледавање потенцијалних фактора ризика, уз имплементацију мера на које су указали резултати ове докторске тезе, може имати велики практични значај за лекаре у делу избегавања прописивања неадекватне медикаментозне примене, као и креирању стратегије рационалног прописивања лекова према индивидуалним карактеристикама пацијената односно примене фармакотерапије засноване на доказима.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања публиковани су као оригинално истраживање у истакнутом међународном часопису:

- **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* 2015. *in press* doi: 10.1007/s00228-015-1957-1.

Намера истраживача је и да исти буду презентовани у форми усмене или постер презентације на неком од међународних научних скупова у наредном периоду.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Иване Пројовић под називом **„Анализа фактора повезаних са неодговарајућим прописивањем лекова пацијентима старије животне доби“** 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 Иване Пројовић, под менторством доц. др Срђана Стефановића, представља оригинални научни и практични допринос у потпунијем сагледавању фактора који утичу на неодговарајуће прописивање лекова пацијентима старије животне доби.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Анализа фактора повезаних са неодговарајућим прописивањем лекова пацијентима старије животне доби“**, кандидата др Иване Пројовић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Марко Фолић

ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област Клиничка фармација, председник

Проф. др Слободан Јанковић

редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за уже научне области
Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан

Проф. др Зоран Шегрт

вандредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије
Универзитета одбране у Београду
за ужу научну област Медицинска токсикологија, члан

Крагујевац,
10.11.2015. године