

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-03-720/37 од 13.7.2016. године, именована је Комисија за оцену научне заснованости теме под називом „**Анализа фактора који утичу на неуспех лечења ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената**” и испуњености услова кандидата др Дубравке Вукадиновић, у следећем саставу:

1. **проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, 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 Момир Миков**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија, члан
4. **проф. др Марина Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. **проф. др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложу документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Дубравка Вукадиновић, лекар на специјализацији радиологије, рођена је 1977. године у Сиску, Хрватска. Основну школу и гимназију је завршила у Београду. На Медицинском факултету Универзитета у Београду дипломирала је 2003. године, након чега је обавила је обавезан лекарски стаж и положила стручни испит. Радила је као лекар опште праксе у Европском центру интегративне медицине и поликлиници Ендотоп у Београду, а од 2008. године запослена је у Дому здравља Звездара, у Служби за здравствену заштиту одраслих грађана. Тренутно је студент 3. године докторских академских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, односно завршне године специјалистичких студија из радиологије на Медицинском факултету у Београду. До сада је публиковала 5 радова у целини, и то: три рада у часописима са *SCI* листе и два рада објављена у домаћем часопису.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Анализа фактора који утичу на неуспех лечења ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената”

Предмет: Ова студија бавиће се утврђивањем значајних фактора повезаних са феноменом раног неуспеха у лечењу одраслих пацијената лечених у болничким условима због ванболнички стечене пнеумоније, као и проценом учесталости потенцијалних детерминанти лоших здравствених исхода.

Хипотезе:

- Одређене демографске карактеристике, као и удружене хроничне болести пацијента, значајно су повезане са појавом раног терапијског неуспеха код пацијената са ванболничком пнеумонијом леченим у болници;
- Редовна претходна употреба инхалационих кортикостероида, односно инхибитора протонске пумпе (ИПП) и/или хистаминских H-2 блокатора,

значајно је повезана са појавом раног терапијског неуспеха код интрахоспитално лечене ванболничке пнеумоније;

- Тежи клинички облици ванболничке пнеумоније процењени на пријему у болницу на основу вредности PSI (Pneumonia Severity Index) и CURB-65 скорa значајно су повезани са појавом раног терапијског неуспеха код пацијената са интрахоспитално леченом ванболничком пнеумонијом; при томе, CURB-65 је бољи предиктор поменутог исхода од PSI скорa;
- Мултилобарна пнеумонија, односно присуство плеуралног излива на иницијалном радиографском прегледу, као и одређени биохемијски и хематолошки параметри теже инфекције измерени на пријему у болницу, значајно су повезани са појавом раног терапијског неуспеха код интрахоспитално лечене ванболничке пнеумоније;
- Иницијални пријем у јединицу интензивног лечења и примена механичке вентилације значајно су повезани са појавом раног терапијског неуспеха код пацијената са интрахоспитално леченом ванболничком пнеумонијом
- Дужи временски период од појаве симптома болести до пријема у болницу, као и примена антибиотика пре пријема у болницу, значајно су повезани са већим ризиком од раног терапијског неуспеха код пацијената са интрахоспитално леченом ванболничком пнеумонијом;
- Иницијална емпиријска примена антибиотика или њихових комбинација по пријему у болницу, усаглашена са терапијским протоколом, значајно је повезана са мањим ризиком од раног терапијског неуспеха код пацијената са интрахоспитално леченом ванболничком пнеумонијом.
- Иницијална симптоматска примена аналго-антипиретика, антизапаљенских и антисекреторних лекова по пријему у болницу, значајно је повезана са појавом раног терапијског неуспеха код пацијената са интрахоспитално леченом ванболничком пнеумонијом, посебно ако је у питању тежи облик болести евидентиран већом вредношћу PSI и CURB-65 скорa.
- Бактеријска пнеумонија проузрокована пеницилин-резистентним сојевима пнеумокока, атипична пнеумонија или пнеумонија изазвана ентеробактеријама,

значајно је повезана са појавом раног терапијског неуспеха код пацијената са интрахоспитално леченом ванболничком пнеумонијом.

- Рани терапијски неуспех код пацијената са интрахоспитално леченом ванболничком пнеумонијом повезан је са знатно већом шансом од појаве смртног исхода, односно знатно дужим болничким лечењем.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидаткиња је објавила један рад у целини на енглеском језику у часопису са рецензијом, категорије M23, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

1. Vukadinović D, Samardžić N, Janković S, Tomić Smiljanić M, Pavlović R, Stefanović S. Factors associated with early treatment failure in adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Vojnosanit Pregl*; DOI: 10.2298/VSP160211085V

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Ванболнички стечена пнеумонија у данашње време представља један од најзначајнијих проблема јавног здравља широм света. Упркос интензивном развоју и достигнућима оствареним у области антимикробне терапије, и учињеним напорима водећих струковних удружења на изради и имплементацији водича добре клиничке праксе, у Европи и Америци ова болест је и даље водећи узрок смрти међу заразним болестима у адултној популацији. Оно што свакако забрињава је пораст броја хоспитализованих пацијената током последњих деценија, директно повезан са већом учесталашћу смртног исхода и вишеструким повећањем трошкова лечења. Наиме, епидемиолошки подаци указују да је код 22-42% пацијената са ванболничком пнеумонијом индиковано болничко лечење, при чему смртни исход настаје у 4-14% случајева, односно код 30 и више процената болесника лечених у јединицама интензивне неге; уз то, процењено је да у развијеним земљама трошкови интрахоспиталног лечења могу обухватати и до близу 90% укупних трошкова који се издвајају за лечење ванболнички стечених пнеумонија на годишњем нивоу.

С тим у вези, поред превенције ванболничких пнеумонија, највећи изазов за стручну и научну јавност представља превазилажење проблема неуспеха иницијалне антимикуробне терапије, као једног од главних фактора повезаних са лошим исходом болести, на који се може утицати. Према досадашњим истраживањима, незадовољавајући одговор на иницијално примењену терапију код хоспитално лечених пацијената са ванболничком пнеумонијом није редак; може се очекивати у 6-24% случајева, са последичним смртним исходом код 1/4 до 1/2 таквих болесника. Иако су спроведене многобројне епидемиолошке и прогностичке студије везане за проблем ванболнички стечених пнеумонија, подаци о значају фактора ризика за терапијски неуспех релативно су оскудни и неконзистентни. Сматра се да неуспех у лечењу може бити условљен факторима везаним за пацијента (старост и тешке удружене хроничне болести, посебно имунодефицијентна стања), за примењену терапију (неодговарајућа употреба антибиотика у смислу погрешног избора лека, дозе, начина и дужине примене, као и појаве алергијских реакција на лек), за узрочника болести (резистентни, атипични и "неочекивани" бактеријски сојеви, мешовита инфекција), и степеном тежине болести (висока вредност PSI скорa на пријему у болницу, масивна пнеумонија са локалним или удаљеним компликацијама). Међутим, за клиничке параметре који су у досадашњим истраживањима идентификовани као независни прогностички фактори забележена је различита вероватноћа настанка терапијског неуспеха изражена вредношћу "унакрсног односа шанси" (Odds ratio-OR), која у светлу медицине засноване на доказима за поједине предикторе није достигла ниво клиничке значајности. Мада актуелни водичи добре праксе налажу систематско и детаљно испитивање могућих узрока неуспеха примењене терапије код хоспитализованих пацијената са ванболничком пнеумонијом на основу познатих и претпостављених фактора ризика, потребне су додатне студије које би утврдиле њихов прави значај у свакодневној пракси, као и значај до сада непознатих прогностичких фактора, што би омогућило ефикаснију превенцију компликација болести са последичним смањењем морталитета и трошкова лечења.

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљ:

- Утврдити значајне факторе повезане са феноменом раног неуспеха у лечењу одраслих пацијената лечених у болничким условима због ванболнички стечене пнеумоније, анализирати њихов релативни значај, као и њихово клинички смислено удружено деловање, са посебним освртом на потенцијално променљиве факторе који у претходним студијама нису или су недовољно били испитивани.
- Проценити учесталост потенцијалних детерминанти лоших здравствених исхода, попут смртог исхода и дужине боравка у болници, и испитати да ли и у којој мери рани неуспех у лечењу утиче на појаву таквих исхода у условима који владају у Републици Србији.

Значај:

Резултати ове студије ће указати који клинички фактори, специфични за средину у којој се спроводи истраживање, у значајној мери доприносе раном неуспеху у лечењу хоспитализованих пацијената оболелих од ванболничке пнеумоније, што ће омогућити ефикасније превентивно деловање у циљу смањења морбидитета, морталитета и трошкова лечења.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У истраживањима које су спровели *Roson B* и сар. (*Arch Intern Med* 2004;164:502–8), *Genne D* и сар. (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:159–66) и *Menendez R* и сар. (*Thorax* 2004;59:960–5), као независни фактори повезани са неуспехом лечења хоспитализованих пацијената оболелих од ванболничке пнеумоније идентификовани су: пнеумонија са високим ризиком од смртог исхода према индексу тежине болести (PSI скорa), леукопенија и хипонатремија на пријему у болницу, затим удружена обољења јетре, малигне и неуролошке болести, аспирациона пнеумонија, пнеумонија проузрокована легионелом, односно уопште грам-негативна бактеријска пнеумонија, обострана (мултилобарна) пнеумонија,

присуство плеуралног излива, радиографски знаци кавитација у плућном паренхиму и погрешна антимикуробна терапија, при чему је значајан ризик (OR > 3) забележен само за пнеумонију узроковану грам-негативним бактеријама, пнеумонију са радиографским знацима кавитација у плућима, леукопенију и малигне болести. Исте студије потврдиле су значајну повезаност неуспеха у лечењу и лошије прогнозе: хоспитално лечење у просеку је било дуже за 4 дана, уз вишеструко већу учесталост смртог исхода. Ова истраживања међутим, нису дала сасвим јасне одговоре, посебно по питању утицаја старости и удружених хроничних патолошких стања.

У студији *Roson B* и сар., односно *Menendez R* и сар., код старијих пацијената (≥ 65 година) и пацијената са хроничном опструктивном болести плућа (НОВР) учесталост терапијског неуспеха била знатно мања у поређењу са задовољавајућим одговором на примењено лечење (OR = 0,35 за старост и рани неуспех; OR = 0,6 за НОВР и било рани или касни неуспех), те су уз претходну вакцинацију против грипа и иницијални третман флуорохинолонима, ови фактори означени као "заштитни" (прогностички повољни); овакви резултати нарочито су интересантни, с обзиром да су бројна истраживања указала на старост као значајан фактор ризика повећаног морбидитета и морталитета код пацијената са ванболничком пнеумонијом, а да су у случају НОВР ризика различита: у неким студијама ова болест није имала значајан утицај на смртност хоспитализованих болесника са ванболничком пнеумонијом (*Snijders D* и сар., *Respiration* 2010;79:46-53; *Torres A* и сар., *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-61), док је у другим таква повезаност показана (*Molinos L* и сар., *J Infect* 2009;58:417-24; *Restrepo MI* и сар., *Eur Respir J* 2006;28:346-51)., уз објашњење резултата неповољним утицајем пнеумоније на ток и исход основне болести (НОВР). Исто тако, за утицај *PSI* скорана неуспех у лечењу, који осим фактора испитиваних у овим студијама, као што су старост, удружена обољења (малигне болести, болести јетре, конгестивна срчана инсуфицијенција, цереброваскуларне болести и бубрежна инсуфицијенција), леукопенија, хипонатремија и плеурални излив, обухвата и друге демографске и клиничке параметре, добијен је релативно мали OR (1,2; 1,3; 1,8), док је повезаност са настанком смртог исхода била много јача (OR = 3,7).

У контексту неодговарајуће антибиотске терапије, досадашња истраживања документовала су знатно већу учесталост терапијског неуспеха и смртог исхода када лечење није било усклађено са водичима добре праксе, и када су иницијалну терапију одређивали лекари чија ужа специјалност није непосредно везана за проблем лечења респираторних инфекција.

Када су у питању проузроковачи болести, осим за легионелу и уопште грам-негативне бактерије, повезаност са неповољним исходом лечења ванболничких пнеумонија показана је и код плеуралних излива/емпијема изазваних пнеумококом, мешовите бактеријске пнеумоније, односно ванболничких метицилин-резистентних стафилокока као узрочника тешких упала плућа, компликованих кавитарним лезијама у паренхиму и сепсом.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона, ретроспективна студија типа „случај-контрола“. На основу дихотомног исхода од интереса, тј. појаве раног неуспеха у лечењу код пацијената лечених интрахоспитално због ванболничке пнеумоније, испитаници ће бити подељени у две групе, и то: „случајеве“ ће чинити сви пацијенти из студијске популације код којих је опсервиран рани неуспех у лечењу унутар три дана од дана пријема у болницу, док ће се контролна група састојати од најмање идентичног броја, случајно изабраних пацијената лечених у истој установи, код којих такав исход није забележен. Сваки од „случајева“ биће усклађен („мечован“) са по једном „контролом“ према старости (± 1 година), полу и периоду хоспитализације (± 1 месец).

Додатно, две групе испитаника у овој ретроспективној серији биће упоређиване у смислу разлика у учесталости смртог исхода, односно разлика у дужини боравка у болници; биће испитан и утицај раног неуспеха у лечењу на појаву смртог исхода и дужину хоспитализације, као и фактори повезани са оба

поменута лоша терапијска исхода уз процену разлика у клиничком значају у односу на факторе повезане са раним неуспехом.

Сви релевантни подаци, што укључује социодемографске, клиничке, лабораторијске и друге дијагностичке параметре, као и податке о врсти и начину лечења, односно здравственим исходима током хоспитализације, биће прикупљени детаљним прегледом и анализом историја болести и друге доступне медицинске документације пацијената. Спровођење ове студије одобрио је Етички одбор надлежне установе.

2.7.2. Популација која се истражује

Студијску популацију чиниће одрасли (пунолетни) пацијенти оба пола, лечени у Клиници за плућне болести (КПД) Клиничког центра Србије (КЦС) у Београду због озбиљне ванболничке пнеумоније током петогодишњег периода, од 1. јануара 2007. до 31.12.2011. године. КПД је референтна установа за плућне болести која пружа високоспецијализовану, терцијарну здравствену заштиту не само пунолетним становницима града Београда, већ према потреби, и осталој одраслој популацији Републике Србије (пацијентима који бивају упућени у ову клинику због тежих плућних обољења која не могу бити адекватно лечена у локалним болницама). Дијагноза ванболничке пнеумоније која захтева болничко лечење заснива се на типичним клиничким, лабораторијским и радиолошким знацима према међународно прихваћеним стандардима и процедурама, а у складу са одлуком надлежног пулмолога.

2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени пацијенти старости најмање 18 година, примљени у КПД због клинички озбиљне ванболничке пнеумоније и подвргнути емпиријској антибиотској терапији у прва 24 сата по пријему, у трајању од најмање два дана. Да би се направила разлика између пацијената са иницијално процењеним високим ризиком од нозокомијалне (болничке) пнеумоније или пнеумоније повезане са пруженом здравственом негом, с обзиром на значајне разлике у

етиологији, терапијском приступу и преваленци неповољних здравствених исхода код ових врста запаљења плућа у односу на ванболничку пнеумонију, формирану су следећи искључујући критеријуми: пацијенти преведени из других болница или других одељења/клиника КЦС који су развили пнеумонију након више од два дана од пријема на болничко лечење, пацијенти који су у претходних 90 дана од појаве симптома актуелне инфекције лечени у болници најмање два дана, они који су примали интравенске антибиотике, хемотерапију или били подвргнути инвазивним медицинским процедурама у последњих 30 дана, особе трајно смештене у стационарним установама социјалне заштите (старачки домови и др.), пацијенти који су тренутно били подвргнути неком од поступака хемодијализе у здравственој установи и имунодефицијентне особе из било ког разлога (нпр. актуелно лечење малигне болести хемо- и/или радиотерапијом, AIDS, терминална фаза хроничне прогресивне болести, дуготрајна примена кортикостероида и/или других имуносупресива, итд.). Осим наведеног, искључујућим критеријумом обухваћени су и пацијенти који су из било ког разлога умрли у прва два дана након пријема у КПД (што може бити повезано са екстремно тешком, прогресивном инфекцијом, код које је висок ризик од смртог исхода упркос примени антибиотика), они са документованом инфекцијом вирусом грипа *AH1N1* („свињски грип“), пацијенти оболели од туберкулозе, затим труднице и дојиље, као и пацијенти са недостајућим релевантним подацима у историји болести.

Од свих испитаника који задовољавају критеријуме за учешће у студији, како је претходно наведено, прво ће бити изабрани „случајеви“, чија ће идентификација обухватити развој клиничке нестабилности према стандардизованим и валидираним Халм-овим критеријумима, заједно са било којим повећањем или смањењем концентрације CRP у серуму за мање од 50% мерено трећег или четвртог дана хоспитализације у односу на вредности измерене на пријему у болницу. Овакав комбиновани сет дијагностичких критеријума показао је највећу прецизност у предвиђању одређених неповољних исхода лечења код одраслих хоспитализованих пацијената са ванболничком пнеумонијом, попут смртог исхода, употребе механичке вентилације и/или примене вазопресорних и инотропних лекова, пнеумоније са развојем компликација, као и њихових

комбинација. У овој студији, клиничка нестабилност биће процењена уколико било који од параметара сврстаних у Халмове критеријуме (повишена температура изнад 37,8 °C, срчана фреквенца преко 100 откуцаја у минути, систолни крвни притисак нижи од 90 mmHg, респираторна фреквенца изнад 24 дисајна циклуса у минути, сатурација крви кисеоником $\leq 90\%$ или парцијални притисак кисеоника у артеријској крви мањи од 8 kPa, и поремећај менталних функција или губитак апетита пацијента) показује у континуитету „*de novo*” абнормалан налаз током 72 сата по пријему на болничко лечење.

Затим ће из пула пацијената без опсервираног исхода од интереса, методом случајног избора (коришћењем RANDBETWEEN функције у програму *Microsoft Excel*) бити одабрана контролна група од најмање једнаког броја испитаника, при чему ће сваки од њих бити „мечован“ са сваким од „случајева“ према горе наведеним снажним „збуњујућим“ обележјима.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле (узроци):

- Индекс телесне масе пацијента (kg/m^2), активно пушење и хронично екстензивно конзумирање алкохолних пића;
- Удružена опструктивна плућна болест, кардиоваскуларна болест, дијабетесна болест тип 1 или тип 2, хронична бубрежна инсуфицијенција, хронична инсуфицијенција јетре, гастроинтестиналне болести код које су ацидосупресивни лекови (ИПП или Н-2 блокатори) први терапијски избор или неуролошка обољења;
- Редовна примена инхалационих кортикостероида током најмање шест месеци пре пријема у болницу, односно редовна примена ИПП, односно Н-2 блокатора током последњих месец дана пре пријема у болницу;
- *PSI* скор тежине пнеумоније (обједињује 20 демографских, клиничких, лабораторијских и радиолошких параметара) израчунат на пријему у болницу према предвиђеном ризику од смртог исхода;
- *CURB-65* скор тежине пнеумоније (конфузија, уреа у серуму $> 7 \text{ mmol/l}$, респираторна фреквенца ≥ 30 циклуса/мин., систолни крвни притисак < 90

mmHg или дијастолни притисак ≤ 60 mmHg и старост ≥ 65 година) израчунат на пријему у болницу;

- Присуство мултилобарне пнеумоније, односно плеуралног излива на иницијалном радиографском прегледу, концентрација CRP (mg/l), прокалцитонина ((ng/ml) и хемоглобина (g/l) у серуму на пријему у болницу, затим леукопенија дефинисана као укупан број леукоцита у литру крви мањи од $4 \cdot 10^9$, односно хипонатермија изражена концентрацијом натријума у серуму мањом од 130 mmol/l на пријему у болницу;
- Иницијални пријем у јединицу интензивне неге и примена механичке вентилације;
- Временски интервал (у данима) од појаве симптома болести до пријема у болницу и употреба антибиотика пре пријема у болницу (бета-лактама или макролида);
- Иницијална емпиријска примена од стране водича препоручених антибиотика (бета-лактама, макролида, флуорохинолона или њихових комбинација) након пријема у болницу;
- Иницијална примена нестероидних антиинфламаторних лекова или парацетамола, затим иницијална примена ИПП и/или Н-2 блокатора, односно примена системских стероида по пријему у болницу;
- Етиологија ванболничке пнеумоније утврђена скрининг и потврдним микробиолошким и имунолошким анализама, као и одговарајуће испитивање бактеријске резистенције.

Зависне варијабле:

- Рани неуспех у лечењу ванболничке пнеумоније, утврђен на основу претходно описаних поступака и критеријума;
- Дужина хоспиталног лечења;
- Смртни исход.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 90%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0,05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе при упоређивању две независне пропорције и очекиване клинички значајне разлике у учесталости појединих категорија испитиваних независних варијабли између упоређиваних група од 25%, уз учесталост одређене категорије у контролној групи од 20%. Уз дистрибуцију испитаника по групама у односу 1:1 (сваки од „случајева“ биће „мечован“ са најмање једном „контролом“), потребно је најмање 118 пацијената, тј. по 59 у упоређиваним групама испитаника.

2.7.6. Статистичка анализа

Прикупљени подаци прво ће бити обрађени методама дескриптивне статистике. У зависности од начина расподеле података, утврђеног Колмогоров-Смирнов-им тестом, континуалне варијабли биће сумиране средњим вредностима и стандардним девијацијама у случају нормалне дистрибуције, односно медијаном и интерквartilним рангом уколико подаци не прате нормалну расподелу. Категоријске варијабли биће приказане кроз учесталост појединих категорија. Значајност разлика у вредностима континуалних варијабли између упоређиваних група биће испитивана Студентовим т-тестом за независне узорке у случају нормалне расподеле, односно непараметарским Ман-Витнијевим тестом ако расподела није нормална. Ман-Витни тест користиће се и за утврђивање значајности разлика између група у ординалним варијаблама, док када су у питању дихотомна обележја, значајност разлика у процентуалној заступљености појединих категорија између „случајева“ и „контрола“ биће тестирана Хи-квадрат тестом са Јејтсовом корекцијом (или Фишеровим тестом код мале учесталости појединих категорија). Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на дихотомни исход, као и узајамне интеракције између предикторских варијабли, биће испитани помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије („stepwise backwards conditional“ регресиони модел с обзиром на „мечовани“ дизајн), а резултати приказани као сирови и кориговани OR са припадајућим 95% интервалом поверења (confidence interval - CI). Повезаност

опсервираних фактора са дужином болничког лечења (континуална варијабла) биће изражена Пирсоновим или Спирмановим коефицијентом корелације. Ниво статистичке значајности у свим тестовима износиће 0,05 (5%). Све анализе биће урађене помоћу комерцијалног статистичког програма SPSS верзија 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Ова студија ће омогућити откривање и процену значаја до сада неистражених или недовољно испитаних потенцијално променљивих фактора који доприносе раном неуспеху у лечењу хоспитализованих пацијената са ванболничком пнеумонијом, као и утврђивање релативног значаја познатих фактора ризика за терапијски неуспех у контексту специфичности средине у којој се истраживање спроводи, чиме ће се створити услови за боље прилагођавање иницијалне терапије индивидуалним потребама пацијента, ефикаснију превенцију компликација и смртог исхода, и смањење директних и индиректних трошкова болести.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Упркос интензивном развоју антимицробне терапије ванболничка пнеумонија је и даље водећи узрок смрти међу заразним болестима у адулној популацији. Поред мера превенције, највећи изазов за стручну и научну јавност представља превазилажење проблема раног неуспеха иницијалне терапије код хоспитализованих пацијената, као једног од главних фактора повезаних са лошим исходом и повећаним трошковима болести, а на који се може утицати.

Основни циљ студије је да се утврде значајни фактори који могу утицати на појаву раног неуспеха у лечењу хоспитализованих пацијената са ванболнички стеченом пнеумонијом.

Истраживање је дизајнирано као опсервациона студија типа „случај-контрола“. Сваки пацијент код кога је дошло до раног неуспеха у лечењу ("случај") биће упарен са најмање једним пацијентом код кога је опсервиран задовољавајући клинички одговор на примењену терапију ("контроле") према полу, старости и периоду хоспитализације.

Хипотеза истраживања је да код хоспитално лечених пацијената са ванболничком пнеумонијом постоје независни фактори, везани за тежину болести, карактеристике пацијента, примењену терапију, и врсту и карактеристике проузроковача, који у значајној мери доприносе раном неуспеху у лечењу.

Очекује се да ова студија утврди који су то потенцијално променљиви фактори повезани са терапијским неуспехом код хоспитално лечених пацијената са ванболничком пнеумонијом, што би омогућило адекватније превентивно деловање у циљу смањења морбидитета, морталитета и трошкова болести.

3. Предлог ментора

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

Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

1. Spasic M, Jankovic S, Stefanovic S, Kostic I, Radovanovic D, Djordjevic N, Radosavlejevic I, Divjak A, Milojevic A, Jelic I, Canovic D. Clinical and laboratory parameters associated with death in acute pancreatitis. *Vojnosanit Pregl*; DOI:10.2298/VSP160227100S
2. Vukadinović D, Samardžić N, Janković S, Tomić Smiljanić M, Pavlović R, Stefanović S. Factors associated with early treatment failure in adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Vojnosanit Pregl*; DOI: 10.2298/VSP160211085V

3. Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12 (6):595-600.
4. 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.
5. Mirkovic N, Stefanovic S, Jankovic S. The Analysis of Risk Factors for the Synthetic Femoropopliteal Bypass Graft Occlusions. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(6):517-22.
6. Ignjatovic-Ristic D, Rancic N, Novokmet S, Jankovic S, Stefanovic S. Risk factors for lethal outcome in patients with delirium tremens - psychiatrist's perspective: a nested case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 2013; 12(1):39.
7. M.P. Dostić, M.T. Tomović, M.T. Popović-Milenković, S.M. Stefanović, S.M. Janković. Risk factors for intraoperative arrhythmias in general surgery patients operated under general anesthesia: our one-year experience. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona* 2012; 9(2):204-10.
8. Stefanovic SM, Jankovic SM. Knowledge of the pharmacological profile of a patient improves the quality of prescribing, the outcomes of treatment, and the utilization of health services in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(11):1091-101.
9. Jankovic SM, Radonjic V, Cupara S, Stefanovic S. Preventing exposure of hospital staff to incorrect drug information. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46(12): 652-3.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Пулмологија и клиничка фармакологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. проф. др Наташа Ђорђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, 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 Момир Миков, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија, члан
4. проф. др Марина Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. проф. др Зорица Лазић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова, др Дубравка Вукадиновић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује повезаност клиничких фактора са раним неуспехом у лечењу хоспитализованих пацијената са ванболничком пнеумонијом.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Дубравке Вукадиновић бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају потенцијално променљиви фактори који утичу на рани неуспех лечења хоспитализованих пацијената оболелих од ванболничке пнеумоније и негативне последице до којих таква појава може да доведе.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др **Дубравке Вукадиновић** под називом „**Анализа фактора који утичу на неуспех лечења ванболничке пнеумоније код хоспитализованих пацијената**” и одобри њену израду.

У Крагујевцу, 2016. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. проф. др Наташа Ђорђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, 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 Момир Миков, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакологија, члан

.....

4. проф. др Марина Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

.....

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

.....