

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Научно-наставног већа**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-3912/3-3 од 24.04.2013. године, образована је комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др Иване Пројовић**, под називом:

**„АНАЛИЗА ФАКТОРА ПОВЕЗАНИХ СА НЕОДГОВАРАЈУЋИМ  
ПРОПИСИВАЊЕМ ЛЕКОВА ПАЦИЈЕНТИМА СТАРИЈЕ ЖИВОТНЕ ДОБИ У  
ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ”**

Чланови комисије су:

- 1. доц. др Срђан Стефановић**, доцент 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 Викторија Драгојевић-Симић**, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду, за ужу научну област Фармакологија, члан.

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

**2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат, **др Ивана Пројовић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

**2.1. Кратка биографија кандидата**

**Др Ивана Пројовић**, доктор медицине, рођена је 1981. године у Крагујевцу, где је завршила основну школу и гимназију са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2000/2001. године, а исти завршила 2007. године са просечном оценом 8,66. Обавила је обавезан лекарски стаж и положила стручни испит, након чега је 4 месеца волонтерски радила на Одељењу хематологије КБЦ-а Бежанијска коса у Београду. У мају 2008. год. засновала је радни однос у сектору маркетинга фармaceutске куће "Крка Фарма", где и данас ради на месту стручног сарадника.

Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2007/2008. године, изборно подручје Молекулска медицина – Клиничка и експериментална фармакологија. Усмени докторски испит положила је 2011. године.

Кандидат, **др Ивана Пројовић** до сада је објавила укупно пет радова, и то два у форми пуног текста, од којих један у часопису од међународног значаја (категорија М23), а други у домаћем часопису (М53) реферисаном у међународним базама биомедицинских података, док остала три представљају саопштења са националног скупа (студентских конгреса) штампана у изводу (М64).

## **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** „Анализа фактора повезаних са неодговарајућим прописивањем лекова пацијентима старије животне доби у примарној здравственој заштити”

### **Предмет:**

Ова студија бавиће се утврђивањем значајних фактора повезаних са грешкама у прописивању лекова старијим пацијентима на нивоу примарне здравствене заштите у условима који владају у Републици Србији, како би се дефинисале одговарајуће мере и активности у циљу спречавања могућих озбиљних негативних последица таквог начина лечења по здравље пацијената, здравствени систем и друштво у целини.

### **Хипотезе:**

1. Одређене социодемографске и клиничке карактеристике пацијената значајно утичу на неодговарајуће прописивање лекова старијим особама.
2. Одређене карактеристике лекара-прописивача, као и специфичности организације и функционисања здравственог система у Србији, значајно доприносе неодговарајућем прописивању лекова старим људима.
3. Одређени предиктори неодговарајућег прописивања лекова старијим пацијентима показују значајно синергистичко деловање.
4. Број прописаних лекова по пацијенту значајно је повезан и са погрешним прописивањем и са непрописивањем индикованих лекова пацијентима старије животне доби, док се остали фактори ризика за ове две врсте неодговарајућег прописивања разликују.
5. Хронична инсуфицијенција бубрега или јетре, као ни психијатријска обољења у старијој популацији, не утичу значајно на неодговарајуће прописивање лекова старијим болесницима.
6. Број удружених хроничних болести и степен њихове тежине су подједнако значајни фактори који доприносе неодговарајућем прописивању лекова код старијих пацијената.

7. На највећи број утврђених фактора ризика за неодговарајуће прописивање лекова старијим особама може се ефикасно деловати како би се спречиле далекосежне негативне последице до којих ова појава може да доведе.

### 2.3. Подобност кандидата

Кандидаткиња је објавила један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

1. **Пројовић Ивана**, Раковић Ивана. Прописивање лекова засновано на вишекритеријумском одлучивању. Медицински часопис 2012; 46(4): 232-236. (M53, 1 бод).

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Рационална фармакотерапија старих пацијената ( $\geq 65$  година старости) повезана је са бројним препрекама и изазовима, који проистичу из могућих 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, али и мањка доказа из квалитетних клиничких студија о ефикасности и безбедности примене различитих медикамената код пацијената ове животне доби. Како су старије особе уједно и највећи корисници лекова услед повећаног обољевања од различитих болести, у сложеном процесу доношења одлуке о њиховом лечењу релативно често се јављају грешке у прописивању терапије, које са фармаколошког становишта обухватају: сувишну (непотребну) примену лекова, затим нетачно (погрешно) прописивање у ситуацијама где је употреба лекова потпуно оправдана и тзв. недовољну примену лекова која подразумева да није прописан апсолутно индикован лек за превенцију или лечење одређене болести. Све наведене врсте грешака у литератури су обједињене термином "неодговарајуће прописивање лекова", као показатељем лошијег квалитета прописивања у односу на оптимални ниво који треба постићи у клиничкој пракси.

Посматрано у светлу промена у старосној структури становништва на глобалном нивоу током последњих деценија, у смислу континуираног раста удела старих особа у укупној популацији, неодговарајуће прописивање лекова овим пацијентима данас се сматра једним од најважнијих проблема јавног здравља, и у економски развијеним земљама и у земљама у развоју. Разлог лежи у високој и постојаној преваленци појаве, од просечно 20% у примарној здравственој заштити, односно знатно већој код стационарно лечених болесника, и њеној непосредној повезаности са неповољним исходима лечења, попут веће учесталости озбиљних нежељених дејстава лекова, пораста морбидитета и морталитета и прекомерне потрошње ограничених расположивих ресурса савремених здравствених система. Да би се овај проблем могао открити и измерити у свакодневној пракси сачињени су бројни инструменти засновани на експлицитним или имплицитним фармаколошким критеријумима за процену адекватности прописане терапије. Како се ови инструменти искључиво односе на прописивање као процес доношења

одлуке о лечењу а не и на терапијске исходе, њима се заправо идентификује *потенцијално неодговарајуће прописивање*, за које је опет, показан различит степен повезаности са лошим исходима лечења у зависности од врсте коришћених критеријума.

С обзиром на огроман значај, неодговарајућим прописивањем лекова старим особама бавила су се бројна до сада спроведена 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, и по питању преваленце појаве, а посебно када је реч о факторима који доприносе таквом понашању прописивача. Наиме, иако је показано да на појаву неодговарајућег прописивања лекова старијим људима мање или више могу утицати бројни фактори од стране пацијента, здравственог система или друштва у целини, клинички значајна позитивна повезаност добро је документована једино за број прописаних лекова по пацијенту и сувишно/нетачно прописивање. Уз то, веома су оскудни и непоуздани подаци и о адитивном деловању удружених фактора ризика. Овакви налази могу бити последица утврђивања узрочности неодговарајућег прописивања код старије популације у студијама неадекватног дизајна за такву врсту испитивања (прегледом литературе није пронађена ниједна студија типа случај-контрола која се бавила овом проблематиком), што свакако умањује њихову репродукцибилност и практичну примењивост, изискујући потребу за додатним истраживањима која би могла да дају одговор на спорна питања и отклоне постојеће недоумице. У прилог овом ставу говоре и литературни подаци о различитој и у крајњој линији ограниченој ефикасности у пракси интервенција за побољшање квалитета прописивања које нису засноване на претходном валидном испитивању фактора повезаних са грешкама у прописивању терапије.

## **2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области**

### **Циљеви:**

- На узорку пацијената старије животне доби са удруженим патолошким стањима који су на амбулантном режиму лечења, утврдити значајне факторе повезане са неодговарајућим прописивањем лекова, одредити њихов релативни значај и испитати узајамне интеракције (могуће синергистичко дејство).
- На основу добијених резултата, дати предлог мера за превазилажење проблема неодговарајућег прописивања лекова старијим пацијентима, у складу са условима који владају у Републици Србији..

**Значај.** Ове студија омогућиће прецизније сагледавање утицаја фактора ризика за појаву грешака у прописивању лекова старијим пацијентима са сложеним здравственим проблемима у примарној здравственој заштити, са посебним освртом на недовољно испитиване потенцијалне предикторе и оне за које постоје опречни

литературни подаци о повезаности са поменутиим исходом, чиме би се у створили неопходни предуслови за унапређење превенције и сузбијање потенцијално озбиљних последица овог великог јавно-здравственог проблема.

## 2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Како је већ поменуто, проблем потенцијално неодговарајућег прописивања лекова старијим пацијентима био је предмет многих досадашњих истраживања, чији су циљеви били утврђивање преваленце ове појаве и фактора који доприносе њеном настанку. Већина ових испитивања дијагностирана је по типу студије пресека на великом узорку испитаника, са коришћењем административних база као примарног извора података. Спроведене студије доста су се разликовале 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 где је испитивање спроведено, него и по питању избора потенцијалних предиктора и поступака анализе њихове повезаности са посматраним исходом. Резултат тога су веома хетерогени, некомплетни и недовољно поуздани литературни подаци, због чега се и намеће потреба за додатним истраживањима на овом пољу. Примера ради, студије спроведене у Ирској показале су да се генерално висока преваленца сувишне (непотребне) и/или погрешне примене лекова код пацијената старије животне доби, у распону од 18-70%, знатно разликује у зависности да ли се користе експлицитни Бирсови (енг. *Beers*) или *STOPP* критеријуми за процену неодговарајућег прописивања и од тога на ком нивоу здравствене заштите се испитивање спроводи. Такође, показане су и разлике у учесталости појединих облика неодговарајућег прописивања (сувишна/погрешна наспрам недовољне примене лекова), посебно изражене у болницама и другим установама стационарног типа као што су домови за смештај и негу старих лица.

Слична ситуација је и када је реч о испитивању узрочности неодговарајућег прописивања терапије код старих особа. У претходним истраживањима идентификовани су бројни фактори мање или више повезани са поменутиим исходом, како они из категорије социодемографских и клиничких карактеристика болесника, тако и они који се односе на особености лекара-прописивача. Међутим, конзистентност резултата студија у погледу клинички значајног утицаја постоји једино за број прописаних лекова по пацијенту за симултану употребу, док су нпр. за старост, пол и материјални статус пацијента, затим степен тежине коморбидитета и постојање одређених хроничних болести, као и старост, пол и специјалност лекара-прописивача, добијени противречни резултати о повезаности са неодговарајућим прописивањем (клинички значајан или несигнификантан позитиван утицај, али и негативна повезаност за поједине факторе у неким студијама). Осим тога, у овим студијама показане су и неконзистентне разлике у предикторима различитих облика неодговарајућег прописивања на истом нивоу система здравствене заштите. Адитивно дејство фактора повезаних са применом неодговарајућих лекова у старијој популацији пацијената испитивано је само у једној пронађеној студији, где је показано да вероватноћа исхода значајно расте у

присуству више удружених фактора ризика, али без јасног издвајања који од њих делују синергистички и у ком степену се испољава таква интеракција узимајући у обзир и утицај збуњујућих варијабли (реф. *Fjalová D, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA 2005; 293(11):1348-58.*).

Важно је нагласити и да се инструменти за процену неодговарајућег прописивања лекова старијим пацијентима разликују по својој сензитивности за откривање грешака у прописивању које доводе до настанка озбиљних нежељених дејстава, у чему, на основу истраживања *Hamilton H.* и сар. (реф. *Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. Arch Intern Med 2011; 171(11):1013-9.*), *STOPP* критеријуми који ће се користити у овој студији, имају значајну предност у односу на до сада најчешће коришћене Бирсове критеријуме.

У нашој земљи испитивања потенцијалних предиктора неодговарајућег прописивања лекова старијим болесницима до сада нису рађена, али је у недавној студији помоћу *STOPP* и *START* критеријума утврђена веома висока преваленца ове појаве у примарној здравственој заштити - од око 70%, што су подаци који поткрепљују актуелност и значај истраживања које је планирано да се спроведе у оквиру израде ове докторске дисертације.

## **2.7. Методе истраживања**

### ***Врста студије***

Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона студија типа случај-контрола, у којој ће ретроспективним приступом бити анализирани разлике у изложености потенцијалним факторима ризика за неодговарајуће прописивање лекова старијим пацијентима ( $\geq 65$  година старости) са коморбидитетом у примарној здравственој заштити између испитаника са посматраним исходом ("случајеви"), процењеним помоћу стандардизованих и валидираних критеријума, и одговарајуће групе пацијената код којих такав исход није забележен ("контроле"). Упоредиване групе биће усклађене ("мечоване") према полу и старости, уз дистрибуцију испитаника у односу 1:2 у корист "контрола".

С обзиром да ће одвојено бити анализирани потенцијални предиктори различитих врста неодговарајућег прописивања лекова, спровешће се две студије случај-контрола, при чему ће у једној за исход бити узето погрешно прописивање (сувишно или нетачно), а у другој непрописивање индикованих медикамената. Опсервирани исходи подразумевају идентификовање најмање једног погрешно прописаног лека, односно лека који пацијенту није прописан за превенцију или лечење хроничних болести, а да за такав поступак не постоји оправдан разлог са аспекта односа користи и ризика.

### ***Популација која се истражује / Узорковање***

Истраживање ће бити спроведено у Служби опште медицине Дома здравља (ДЗ) Крагујевац, која се састоји из 9 организационих јединица и 8 сеоских здравствених амбуланти.

Студијску популацију чиниће најмање 447 пацијената старије животне доби ( $\geq 65$  година), различитих социодемографских и клиничких карактеристика, који испуњавају следеће критеријуме за укључивање у студију: да су на амбулантном режиму лечења, да имају најмање две удружене хроничне болести које захтевају свакодневну употребу лекова, да свакодневно користе најмање два лека прописана на рецепт, да су им лекови на рецепт прописивани у последња 3 месеца, и да су потписали информисани пристанак за учешће у истраживању (или дали усмени пристанак у присуству најмање једног сведока, ако су неписмени). Искључујући критеријуми обухватиће пацијенте који се ниједном нису јављали лекару 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 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 складу са условима из критеријума на основу којих ће се вршити процена неодговарајућег прописивања лекова, испитаници ће бити ретроспективно праћени годину дана уназад од момента укључивања у студију.

Након идентификовања потенцијалних испитаника према укључујућим и искључујућим критеријумима, међу њима ће се спровести процена неодговарајућег прописивања лекова помоћу стандардизованих инструмената, како би се формирала листа пацијената који испуњавају услове за "случајеве", на којој ће се сваком од њих доделити одговарајући број. Са листе ће потом бити изабрани "случајеви" који ће ући у студију, и то тако што ће предност имати пацијенти код којих је забележено неодговарајуће прописивање два и више лекова, док ће од оних који имају само један такав лек, група бити допуњена до потребног броја по принципу случајног избора, уз коришћење *randbetween* функције у програму *Microsoft Excell*. За сваког испитаника сврстаног у групу "случајева", од пацијената код којих није утврђено неодговарајуће прописивање лекова биће изабрани они који су истог пола и сличне старости ( $\pm 1$  година). Тако ће се издвојити више потенцијалних "усклађених контрола", од којих ће на крају за сваког од "случаја" бити одабране по две, по случајном принципу, коришћењем исте функције *Microsoft Excell*-а.

Сви потребни подаци биће прикупљени увидом у медицинску документацију пацијената (здравствених картона, отпусних листа, специјалистичких извештаја и др.) и документацију Одељења плана и анализе, медицинске статистике и социјалне медицине са информатиком ДЗ Крагујевац, односно анкетирањем испитаника и њихових изабраних лекара, који ће бити случајно одабрани из различитих организационих јединица ДЗ Крагујевац (који су претходно проучили протокол истраживања и пристали да учествују у њему), путем неструктурисаног упитника. За испитанике који због специфичности обољења нису способни да дају ваљане одговоре у упитнику, подаци ће бити добијени од најближих сродника или старатеља. Прикупљање података обавиће се у једном маху (времену), пошто се од пацијента добије сагласност за учешће у студији.

## **Варијабле које се мере у студији**

- **Зависна варијабла (исход):**

1. Потенцијално неодговарајуће прописивање најмање једног лека процењено употребом "*STOPP/START*" критеријума. У првој студији за исход ће бити узето сувишно или погрешно прописивање на основу "*STOPP*" критеријума, а у другој непрописивање потребних лекова у одсуству контраиндикација за њихову примену према "*START*" критеријумима.

"*STOPP*" и "*START*" су релативно нови експлицитни критеријуми за процену потенцијално неодговарајућег прописивања лекова код старих људи, сачињени и валидирани током последњих година како би се искориговали недостаци до тада највише коришћених инструмената у поменутој сврху - Бирсових критеријума. Они заправо представљају две одвојене листе индикатора неодговарајућег прописивања, којима су обухваћени лекови намењени углавном за дужу, хроничну терапију, који се најчешће прописују и користе у свакодневной клиничкој пракси, разврстани према физиолошким системима где остварују дејство у организму. Одликује их релативно висока поузданост, са могућношћу коришћења на различитим институционалним нивоима здравственог система.

"*STOPP*" (енг. акроним од *Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions*) критеријуми садрже укупно 65 индикатора примене лекова код које ризик од нежељених исхода знатно премашује потенцијалне користи за пацијента, при чему су доступне безбедније алтернативе најмање подједнаке ефикасности. Слично Бирсовим критеријумима, и "*STOPP*" критеријуми уважавају одређене хроничне болести пацијента, али су доста комплетнији јер укључују и потенцијалне лек-лек интеракције, као и "дуплирање терапије", препознајући уз то и посебно ризичне групе старијих пацијената (оне који су склони паду, оболели од деменције и др.).

С друге стране, "*START*" критеријуми обухватају 22 индикатора који се односе на изостајање прописивања лекова неопходних за превенцију или лечење најчешћих хроничних болести, а да при томе не постоје контраиндикације за њихову примену, чиме је обухваћен још један важан фармаколошки аспект нерационалног прописивања кога нема у Бирсовим критеријумима.

Осим наведених, инструмент "*STOPP/START*" има још неколико предности у односу на Бирсове критеријуме, због чега је погоднији за примену у овој студији: наиме, сви лекови обухваћени двема листама регистровани су и налазе се у промету у Србији, за разлику од Бирсових критеријума који су сачињени према стању на америчком тржишту лекова, и оно што је посебно значајно, "*STOPP*" критеријуми су показали знатно већу осетљивост за детекцију грешака у прописивању повезаних са настанком озбиљних нежељених дејстава лекова. Како је показано да процена неодговарајуће терапије помоћу "*STOPP/START*" критеријума може бити недовољно прецизна ако се занемаре специфичне клиничке карактеристике пацијената, у овој студији ће се узети у обзир сви релевантни показатељи здравственог стања сваког испитаника засебно, на основу података из анкете, увида у његову медицинску документацију, и уз



обавезну консултацију његовог изабраног лекара. Исто тако, употреба овог инструмента прилагодиће се условима који владају у нашој земљи, у смислу тренутне доступности конкретних лекова на тржишту, односно ограничења за њихово прописивање и издавање о трошку обавезног здравственог осигурања (преузетих са листе лекова Републичког фонда за здравствено осигурање).

• **Независне варијабле (узроци):**

1. број прописаних лекова по пацијенту за свакодневну употребу – добиће се увидом у медицинску документацију испитаника.
2. проценат лекова који су прописани за свакодневну употребу стриктно следећи извештаје лекара специјалиста – добиће се увидом у медицинску документацију пацијената.
3. проценат прописаних лекова за свакодневну употребу који се издају о трошку обавезног здравственог осигурања – добиће се увидом у медицинску документацију испитаника
4. број дијагностикованих удружених обољења (патолошких стања) испитаника – добиће се увидом у њихову медицинску документацију.
5. степен тежине коморбидитета – процениће се помоћу инструмента "*Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics*" (*CIRS-G*)\*, на основу свих релевантних дијагностичких показатеља узетих из доступне медицинске документације пацијената (физикални налази, основне и допунске лабораторијске анализе, радиолошка испитивања, разноврсни функционални тестови и др.) и података добијених анкетањем испитаника. У поступку мерења следиће се упутства водича за правилно коришћење инструмента, уз обавезно укључивање мишљења изабраних лекара.

\* *CIRS-G* инструментом мери се утицај удружених хроничних болести на свеукупно здравствено стање и функционисање пацијента, вредновањем степена тежине појединих обољења разврстаних у следећих 14 категорија према органу/органој систему који примарно захватају: болести срца, крвних судова, крви и крвотворних органа, респираторног система, ОРЛ регије, горњих партија гастроинтестиналног система, доњих делова гастроинтестиналног тракта, јетре, бубрега, урогениталног тракта, коже и мишићно-скелетног система, неуролошка обољења, ендокринолошке болести и болести дојке и психијатријски поремећаји. Тежина сваког хроничног поремећаја мери се на скали од 0 до 4, где се оцена 0 даје уколико нема очигледних симптома/знакова болести, нити постоји било какав поремећај функције конкретног органа/органој система, 1 – ако је у питању тренутно блажи поремећај или значајно обољење у анамнези, 2 - када је реч о умереном поремећају/болести која захтева лечење терапијом првог избора, 3 – ако постоји теже обољење које није под задовољавајућом контролом или перманентна значајна функционална онеспособљеност, и 4 – када је реч о веома тешком стању или терминалној органској инсуфицијенцији где је неопходно хитно лечење. Сабирањем вредности за сваки ниво поменуте анатомске класификације добија се укупни скор тежине коморбидитета, који теоретски може имати вредност 0-56 (већа вредност скорa указује на теже стање пацијента, с тим да је скор од 56 практично неспојив са животом). Ако

се сада овај скор подели са бројем категорија (анатомских нивоа) код којих је тежина болести оцењена са  $\geq 1$  добија се индекс тежине коморбидитета, који заједно са бројем категорија где је дата оцена 3 или 4 (постоји озбиљан здравствен проблем), омогућава прецизније сагледавање разлика међу пацијентима у погледу повезаности одређених коморбидитета са општим здравственим стањем и функционалном способности. У складу са искључујућим критеријумима у овој студији највећа могућа оцена на скали тежине појединачног поремећаја биће 3.

6. постојање психијатријских обољења, као дихотомна категоријска варијабла, биће узета из медицинске документације пацијента.
7. врста психичког поремећаја, као категоријска варијабла, добиће се увидом у медицинску документацију пацијента.
8. постојање и степен тежине хроничне бубрежне инсуфицијенције (блага, умерена или тешка према вредности клиренса креатинина измереној у дневном урину или израчунатој на основу серумске концентрације креатинина помоћу Кокрофт-Голт формуле), као категоријска варијабла - добиће се на основу података из медицинске документације пацијента.
9. постојање и степен тежине хроничне инсуфицијенције јетре (блага, умерена или тешка према Чајлд-Пуговој класификацији), као категоријска варијабла - добиће се на основу података из медицинске документације пацијента.
10. помоћ другог лица при обављању најмање једне од уобичајених дневних активности: обедовање, одржавање личне хигијене, употреба тоалета (обављање нужде), кретање ("прелазак из кревета у столицу и обрнуто", ход уз и низ степенице) и сл., као дихотомна категоријска варијабла - биће добијена анкетирањем пацијената.
11. помоћ другог лица код узимања редовне терапије, као дихотомна категоријска варијабла - биће добијена анкетирањем пацијената.
12. самооцена општег здравственог стања, као категоријска варијабла – биће добијена анкетирањем испитаника.
13. број хоспитализација у последњих годину дана – добиће се увидом у медицинску документацију пацијената.
14. број третмана у ургентном центру/број интервенција службе хитне медицинске помоћи у последњих годину дана – добиће се увидом у медицинску документацију испитаника.
15. број посета лекару опште праксе током последњих годину дана – добиће се увидом у медицинску документацију пацијената.
16. број амбулантних прегледа лекара специјалиста ("виши ниво") у току последњих годину дана - добиће се увидом у медицинску документацију пацијената.
17. број лабораторијских анализа у последњих годину дана - добиће се увидом у медицинску документацију пацијената.
18. број других допунских дијагностичких метода (било који радиолошки прегледи, функционална испитивања и др.) у последњих годину дана - добиће се увидом у медицинску документацију пацијената.

19. узимање најмање једног лека свакодневно без савета/препоруке лекара или фармацеута, као дихотомна категоријска варијабла – добиће се анкетањем испитаника.
20. саветовање са фармацеутом у вези са прописаном терапијом, као категоријска варијабла - биће добијена анкетањем пацијената.
21. консултовање упутства за правилно коришћење лека које стоји у паковању приликом узимања терапије, као категоријска варијабла – добиће се анкетањем испитаника.
22. коришћење информација о лековима из средстава јавног информисања (телевизија, радио, новине, интернет и др.) код доношења одлуке о узимању терапије, као категоријска варијабла - добиће се анкетањем испитаника.
23. степен стручног усавршавања изабраног лекара испитаника (специјалиста опште медицине или "само" доктор медицине), као дихотомна категоријска варијабла – добиће се анкетањем лекара.
24. број година радног искуства изабраног лекара – добиће се анкетањем лекара.
25. радно место изабраног лекара испитаника (централна служба опште медицине или огранак ДЗ-а), као дихотомна категоријска варијабла – добиће се из евиденције Одељења плана и анализе, медицинске статистике и социјалне медицине са информатиком ДЗ-а.
26. укупан број пацијената изабраног лекара испитаника – добиће се из евиденције Одељења плана и анализе, медицинске статистике и социјалне медицине са информатиком ДЗ-а .
27. укупан број прегледа које је изабрани лекар испитаника обавио у току последњих годину дана (односи се на све његове пацијенте) - добиће се из евиденције Одељења плана и анализе, медицинске статистике и социјалне медицине са информатиком ДЗ-а.
28. учешће изабраног лекара у програмима континуиране медицинске едукације из области геријатријске медицине или рационалне фармакотерапије у току последње 3 године, као категоријска варијабла – добиће се анкетањем лекара.
29. консултовање независних публикација о лековима (фармакотерапијских водича и др. терапијских смерница) приликом одређивања терапије пацијенту, као категоријска варијабла – добиће се анкетањем лекара.
30. просечан број посета представника фармацеутске индустрије изабраном лекару на месечном нивоу у току последњих годину дана – добиће се анкетањем лекара.

• **Збуњујуће варијабле:**

1. старост испитаника – добиће се увидом у њихову медицинску документацију.
2. пол испитаника - добиће се увидом у њихову медицинску документацију.
3. степен (ниво) образовања испитаника, као категоријска варијабла – добиће се анкетањем испитаника.
4. место становања испитаника (рурална или урбана средина), као дихотомна категоријска варијабла– добиће се анкетањем испитаника.
5. брачни статус испитаника, као категоријска варијабла – добиће се анкетањем испитаника.

6. живот у заједници или самостално, као дихотомна категоријска варијабла – добиће се анктерињем испитаника.
7. приходи испитаника на месечном нивоу у динарима – добиће се путем њиховог анкетирања.
8. лоше животне навике испитаника (најмање једна од следећих три): активно пушење цигарета, свакодневно конзумирање алкохолних пића, неупражњавање физичке активности (важи само за потпуно покретне болеснике), као дихотомна категоријска варијабла – добиће се анкетирањем испитаника.
9. социјална интеграција испитаника (учешће у активностима удружења пензионера, локалних самоуправа и др.). као категоријска варијабла – добиће се анкетирањем пацијената.

### **Снага студије и величина узорка**

Величина узорка одређена је помоћу програма *G\*Power*, на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе "z"-тестом (утврђивање значајности разлика између две независне пропорције), дистрибуције испитаника међу групама у односу 1:2 и разлике између упоређиваних група у учесталости категорије "више од 5 прописаних лекова по пацијенту" од 23.5% за исход погрешно прописивање лекова, односно разлике у учесталости категорије "Чарлсонов индекс коморбидитета" ("*Charlson Comorbidity Index*") > 2 од 15% за исход непрописивање индикованог лека. Ове вредности коришћене за одређивање величине ефекта преузете су из студије у којој су испитивани предиктори неодговарајућег прописивања лекова у примарној здравственој заштити идентификованог помоћу истих "*STOPP/START*" критеријума који ће се користити и у свом истраживању. У тој студији, поменуте варијабле узете за прорачун показале су најјачу повезаност са посматраним исходима (клинички значајне вредности *Odds Ratio* - OR).

Уз овакве почетне параметре, за прву студију (са исходом погрешно прописивање) потребно је најмање 165 испитаника (55 случајева и 110 контрола), а за другу (исход је непрописивање индикованих лекова) 282 пацијента (94 случаја и 188 контрола).

### **Статистичка обрада података**

Прикупљени подаци прво ће бити обрађени дескриптивно, тако што ће се за континуалне варијабле одредити средња вредност и стандардна девијација, а за категоријске учесталост (процентуална заступљеност) појединих категорија. Значајност разлике у вредностима континуалних варијабли између случајева и контрола биће тестирана Студентовим Т-тестом за независне узорке, односно Ман-Витнијевим тестом, у зависности да ли је расподела вредности нормална или не на основу Колмогоров-Смирновљевог теста. Значајност разлике у процентуалној заступљености појединих категорија између упоређиваних група биће испитивана Хи-квадрат тестом (или Фишовим тестом код мале учесталости појединих категорија). Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на посматрани дихотомни исход (као и интеракција између предикторских варијабли) биће испитан помоћу бинарне логистичке регресије, а јачина повезаности изражена вредностима сировог и коригованог *OR* са припадајућим 95% интервалом поверења

(95% *CI*). Резултати анализа сматраће се статистички значајним ако је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5%, док ће на клинички значајну повезаност узрока и исхода указивати вредности  $OR > 3$  са 95% *CI* који не обухвата јединицу. За све анализе користиће се комерцијални статистички програм *SPSS* верзија 19.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

У овој студији ће се по први пут у нашој земљи, и то на нивоу примарне здравствене заштите где се дефинише коначна медикаментозна терапија коју ће пацијент користити, идентификовати фактори који у значајној мери утичу на појаву грешака у прописивању лекова старијим болесницима са комплексним здравственим проблемима, како они који потичу од самог болесника попут нпр. степена тежине коморбидитета и/или броја прописаних лекова по пацијенту, тако и они који се односе на специфичности организације и квалитет функционисања постојећег здравственог система, укључујући и карактеристике лекара-прописивача. Очекује се да ова студија омогући прецизну процену повезаности до сада неистраживаних и недовољно испитиваних фактора са неодговарајућим прописивањем лекова код старих људи, чиме би се омогућило квалитетније и ефикасније спровођење мера за оптимизацију фармакотерапије у овој великој групи пацијената и спречавање могућих озбиљних нежељених здравствених и друштвено-економских последица погрешног начина лечења, што је од нарочитог интереса за земљу у социо-економској транзицији која се посебно истиче по "старењу популације" и нерационалној употреби лекова.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

У овој студији ће се по први пут на простору наше земље испитивати предиктори неодговарајућег прописивања лекова у популацији пацијената старије животне доби ( $\geq 65$  година старости), које се данас сматра једним од најважнијих проблема јавног здравља широм света.

Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона ретроспективна студија типа случај-контрола у Служби опште медицине Дома здравља (ДЗ) Крагујевац, у оквиру које ће бити анализирани разлике у изложености потенцијалним факторима ризика за неодговарајуће прописивање лекова старијим пацијентима са комплексним здравственим стањем, између испитаника са посматраним исходом ("случајеви") процењеним помоћу експлицитних "*STOPP* и *START*" критеријума и одговарајуће групе пацијената код којих такав исход није забележен ("контроле"). Сви потребни подаци биће прикупљени увидом у медицинску документацију пацијената и документацију Одељења плана и анализе, медицинске статистике и социјалне медицине са информатиком ДЗ Крагујевац, односно анкетирањем испитаника и њихових изабраних лекара. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на посматрани дихотомни исход, као и интеракција између предикторских варијабли, биће испитани помоћу бинарне логистичке регресије, а јачина повезаности изражена вредностима сировог и коригованог односа могућности/унакрсни однос (*Odds Ratio*) са припадајућим 95% интервалом поверења.

Очекује се да ова студија омогући прецизну процену повезаности до сада неистраживаних и недовољно испитиваних фактора, како оних који потичу од самог болесника, тако и оних који се односе на специфичности организације и квалитет функционисања постојећег здравственог система, укључујући и карактеристике лекара-прописивача, са неодговарајућим прописивањем лекова код старих људи, чиме би се у земљи која је у социо-економској транзицији, а која се нарочито истиче по "старењу становништва" и нерационалној примени лекова, створили предуслови за унапређење квалитета прописивања и ефикаснију превенцију потенцијално озбиљних последица овог великог јавно-здравственог проблема.

## **2.10. Име ментора**

*Потенцијални ментор:* **доц. др Срђан Стефановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Клиничка фармација.

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Молекулска медицина – Клиничка и експериментална фармакологија.

## **2.12. Научна област чланова комисије**

- 1. доц. др Срђан Стефановић**, доцент 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 Викторија Драгојевић-Симић**, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Фармакологија, члан.

## **Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова, **др Ивана Пројовић** 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 узрочност грешака у прописивању лекова старијим пацијентима са сложеним здравственим проблемима у примарној здравственој заштити.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Иване Пројовић** бити од великог научног и практичног значаја, да се ближе сагледају фактори који утичу на неодговарајуће прописивање лекова пацијентима старије животне доби и на основу добијених резултата, у складу са условима који владају у Републици Србији, утврди предлог мера за унапређење квалитета прописивања терапије у примарној здравственој заштити и спречавање далекосежних негативних последица овог веома значајног јавно-здравственог проблема.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Иване Пројовић** под називом „Анализа фактора повезаних са неодговарајућим прописивањем лекова пацијентима старије животне доби у примарној здравственој заштити” и одобри њену израду.

**доц. др Срђан Стефановић**, доцент 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 са токсикологијом и Клиничка фармација, члан

---

**проф. др Викторија Драгојевић-Симић**, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Фармакологија, члан

---

У Крагујевцу, 10.06.2013.