

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

1. Одлука Наставно- научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу

Одлуком Наставно- научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5586/3-12 од 03.06.2015. год., именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Иване Сташевић под називом:

„Анализа неповољних исхода лечења пацијената са дијагнозом делиријума у јединици интензивне психијатријске неге“.

На основу одлуке Наставно- научног већа, формирана је комисија у саставу:

- 1. Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;
- 2. Проф. др Горан Михајловић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан;
- 3. Доц. др Срђан Миловановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан

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

ИЗВЕШТАЈ

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

2. 1. Кратка биографија кандидата

Ивана Сташевић је рођена 09.09.1973. године у Новом Пазару, Србија. Медицински факултет Универзитета у Београду уписала је школске 1992/93 и дипломирала јуна 1998.год. са просечном оценом 8,11. Након завршеног клиничког стажа, 1999.год. уписала је специјализацију из психијатрије и положила специјалистички испит 2002.године. Октобра 2012. уписала докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одсек Неуронауке и студије уже специјализације судске психијатрије на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Априла 2014. одбранила завршни рад уже специјализације судске психијатрије на Медицинском факултету Универзитета у Београду под називом: „Демографске карактеристике, везане дијагнозе и когнитивни статус лица лишених пословне способности смештених у установу социјалне заштите“. Јула 2014. положила усмени докторски испит са оценом 10. Члан је Лекарске коморе Србије и Српског лекарског друштва. Од 2002. год. је запослена у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду. Од маја 2015. године је рецензент часописа Open Journal of Psychiatry and Allied Sciences.

2. 2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Анализа неповољних исхода лечења пацијената са дијагнозом делиријума у јединици интензивне психијатријске неге“.

Предмет: Детекција фактора ризика за смртни исход делиријума, превод и транскултурална валидација инструмента за рану детекцију делиријума у јединици интензивне неге и објашњење пропуста у лечењу делиријума.

Хипотезе:

1. Године старости су значајан фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
2. Претходни когнитивни дефицит је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
3. Претходно присуство хроничне соматске болести је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
4. Инфекција је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
5. Акутно погоршање реналне функције је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума
6. Акутно погоршање функције јетре је фактор ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума

7. Преведени упитник ће показати задовољавајући ниво поузданости, а његови резултати ће значајно корелирати са клиничком проценом настанка делиријума

2.3 Подобност кандидата

Кандидат Ивана Сташевић је у часопису од међународног значаја са рецензијом, објавила рад у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе.

1. Stasevic Karlicic I, Stasevic M, Jankovic S. Cognitive status of persons under guardianship living in a social welfare institution. Open journal of Psychiatry and Allied Sciences. 2015 Feb 13 (Epub ahead of print).<http://dysphrenia.hpage.com/> M52-1,5 бод

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Делиријум је акутни или субакутни, најчешће реверзибилни синдром оштећења виших кортикалних функција који се испољава као генерализовани поремећај. Најчешће се јавља код хируршких пацијената, нарочито у јединицама интензивне неге, а такође и у јединицама интензивне неге општих болница, хосписима и домовима за негу старих. Упркос томе што се уназад два миленијума конзистентно описује кроз литературу, делиријум је и даље поприлично непознато поље како за клиничаре тако и за истраживаче. Тек последњих десетак година долази до експанзије истраживачког рада у овој области.

Данас постоји широк консензус о сржним клиничким карактеристикама делиријума. Поремећај пажње је кардинални симптом (укључује дистракцибилност, редуковану вигиљност или тенацитет) уз оштећење свести, предоминантно оријентације у простору. Пропратни симптоми - поремећаји мишљења, циклуса будност - спавање, перцепције, афекта и моторног понашања - допуњују овај сложени неуропсихијатријски синдром акутног почетка и флукутирајућег тока .

Делиријум је чест код хоспитализованих пацијената. Током хоспитализације између 11% и 25% хоспитализованих старијих пацијената доживи делиријум, док се код 29-31 % хоспитализованих старијих пацијената примљених без делиријума развије делиријум током хоспитализације. Општа учесталост је процењена на 11 до 42 %, са грубом клиничком проценом да ће један од 5 хоспитализованих пацијената доживети делиријум у једном периоду хоспитализације.

2. 5. Значај и циљеви истраживања

Циљеви истраживања

1. Открити или утврдити факторе ризика за смртност пацијената са дијагнозом делиријума хоспитализованих у јединици интензивне психијатријске неге
2. Установити евентуалне неусклађености лечења делиријума са препорукама водича добре клиничке праксе и формирати целовито објашњење генезе неусклађености на основу којег се могу планирати корективне мере

3. Превести скалу за рану детекцију делиријума и спровести испитивање њене поузданости са транскултуралном валидацијом

Значај истраживања

Рана детекција фактора ризика за смртни исход делиријума могла би допринети смањењу стопе смртности, као и смањењу броја болничких дана и свеукупних трошкова лечења. Објашњење пропуста у лечењу помоћу Утемељене теорије ће створити основу за планирање и примену интервенција које ће унапредити лечење делиријума у пракси.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Група кинеских аутора је 2013. године објавила резултате мета-анализе о утицају делиријума на клинички исход лечења критично оболелих пацијената. Подаци о морталитету су нађени у 14 студија, које су обухватиле 5891 пацијента од којих је њих 1809 било делирантно, док код 4082 није био дијагностикован делиријум. Три студије су известиле о сличним стопама умирања делирантних и неделирантних пацијената. Две студије нису нашле статистички значајну везу између делиријума и морталитета. Осталих девет студија је показало да је делиријум значајно повезан са морталитетом. Током једномесечног праћења делирантни пацијенти су три пута чешће умирали од оних који нису имали ту дијагнозу. Резултати ове мета-анализе су указали на пораст морталитета делирантних пацијената са повећањем година старости, тежине болести, као и на то да клинички исход делиријума може бити модификован терапијском стратегијом.

Ако се не превенира, делиријум је повезан са мултиплим и брзим лошим исходима, укључујући највећи ризик од институционализације, функционалних оштећења, деменције и смрти. Преживели веома често имају лошији квалитет живота. Постојање делиријума само за себе, директно или индиректно, може конвертовати вулнерабилност у лош исход.

Лимитирани број студија које су до данас рађене, а које су анализирале утицај фактора ризика на смртност оболелих од делиријума, као и хетерогеност и неконзистентност клиничке слике овог синдрома, разлози су што још увек нема довољно резултата који би тачно дефинисали све факторе ризика. Будуће студије, укључујући студије о факторима ризика за смртност, би требало да одговоре које стратегије превенције могу смањити стопе морталитета делирантних пацијената.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Теза ће се састојати од три посебне студије, што се назива метод триангулације:

1. Студија случај контрола

2. Превођење и транскултурална валидација скале за рану детекцију делиријума у Јединици интензивне неге
3. Метода утемељене теорије

I Клиничка опсервациона студија случај - контрола

Врста студије

Прва од три студије које чине докторску тезу је опсервациона студија типа случај-контрола.

Популација и узорковање

Испитивану популацију ће чинити пацијенти КПБ „Др Лаза Лазаревић“ из Београда, хоспитално лечени у јединици Интензивне психијатријске неге Одсека за ургентну психијатрију, под дијагнозом делиријума. Испитаници ће бити регрутовани методом узастопног узорковања. Узорак ће бити подељен у две групе. Групу случајева ће чинити умрли, док ће остали испитаници, отпуштени под дијагнозом - стање после делиријума - чинити контролну групу.

Дијагноза делиријума ће бити постављена након психијатријске експлорације, по критеријумима тренутно важеће Међународне класификације болести (МКБ 10) и обухватиће дијагностичке категорије F05, F10.4 и F19.4. У узорак ће ући пунолетни пацијенти претходно прегледани или лечени у другој установи или претходно лечени на другим одељењима КПБ „Др Лаза Лазаревић“, као и пацијенти чији је први преглед обављен у пријемној амбуланти КПБ „Др Лаза Лазаревић“. За први хоспитални дан биће узет дан пријема у јединицу интензивне неге, без обзира да ли је пацијент претходно био хоспитализован у установи под дијагнозом другог психијатријског обољења.

Из студије ће бити искључени пацијенти са дијагнозом карцинома или других облика малигнитета и пацијенти који су током посматраног периода пролазили кроз постоперативни ток

Варијабле

Независне и збуњујуће варијабле:

1. Социодемографске варијабле (пол, старост, школска спрема и брачни статус)
2. Коморбидне дијагнозе (примарни и секундарни интелектуални дефицит, алкохолизам, политоксикоманија, психотични поремећај, непсихотични поремећај, поремећај личности, епилепсија, хипертензија, хронична срчана слабост, аритмија, пнеумонија, хронична обструктивна болест плућа, уринарна инфекција, дијабетес, остале болести ендокриног система и траума)

3. Лабораторијски параметри (укупни број леукоцита, еритроцита, тромбоцита, гранулоцита, моноцита и лимфоцита, ниво у крви хемоглобина, С-реактивног протеина, глукозе, урее, креатинина, мокраћне киселине, укупног и директног билирубина, укупних протеина, триглицерида, холестерола, AST, ALT, ALP, гама GT креатин киназе, калијума, натријума и гвожђа, као и вредности седиментације, хематокрита, MCV и MCHC)
4. Медикаментозна терапија (халоперидол, диазепам, мидазолам, хлорпромазин, атипични неуролептик, психостабилизатор, цефтриаксон, ципрофлоксацин, гентамицин, метронидазол, кардиотоник, бета блокатор, калцијумски антагонист, други антихипертензив, диуретик и изотонични инфузиони раствори)
5. Тип делиријума (апстиненцијални и органски)
6. Претходне епизоде делиријума (једна и више епизода)
7. Дужина трајања хоспитализације (број дана)
8. Дужина трајања механичке фиксације (број дана)
9. Навике (конзумирање алкохола и других психоактивних супстанци)

Зависна варијабла:

1. Исход лечења (умрли и преживели)

Подаци о вредностима за сваку од варијабли ће бити добијени увидом у електронски систем кроз који се води медицинска документација на нивоу целе клинике. Електронску форму историје болести чине: пријемна анамнеза и статус, декурзуси, листа интензивне неге, терапијски лист и резултати лабораторијске анализе. Вредности лабораторијских параметара ће се добити лабораторијском анализом на дан постављања сумње на делиријум. Вредности биохемијских параметара ће бити одређене стандардним спектрофотометријским методама на апарату Nindray BS 400, а хематолошки обрадом крви у аутоматском хематолошком анализатору Micros 60. Подаци о механичкој фиксацији ће бити добијени увидом у писану евиденцију механичке фиксације која садржи име и презиме пацијента, датум и сат почетка фиксације, датум и сат завршетка фиксације, име, презиме и факсимил лекара који је индикувао фиксацију и разлог фиксације, уз напомену да ће бити прегледана медицинска документација вођена пре доношења новог Закона о заштити лица са менталним сметњама и са њим усклађеним Правилницима.

Снага студије

Анализа снаге студије спроведена је помоћу статистичког програма NCSS PASS 11. С обзиром да је присуство пнеумоније код делирантних пацијената један од водећих узрока смрти, коришћен је податак из студије Калеа и осталих који су известили о

смртности делирантних старих пацијената од 85,9%, насупротив смртности од 66,4% оболелих од пнеумоније који нису развили клиничку слику делиријума. Потребно је имати узорак од 117 испитаника како би се помоћу Пирсоновог Хи-квадрат теста са једним степеном слободе и при прагу статистичке значајности од 0,05 детектовао ефекат средње величине (Коеново $w=0,3$).

Статистика

За анализу примарних података користиће се дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза и методе за анализу односа исхода и потенцијалних предиктора.

Од дескриптивних статистичких метода користиће се мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви.

За тестирање хипотезе о разлици учесталости користиће се хи – квадрат тест и Фишеров тест тачне вероватноће, а за тестирање о разлици аритметичких средина т – тест.

Од метода за анализу односа бинарних исхода и потенцијалних предиктора користиће се логистичка регресија.

Статистичке хипотезе ће бити тестиране на нивоу статистичке значајности од 0,05.

II Превођење и транскултурална валидација скале за рану детекцију делиријума у јединици интензивне неге (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit-CAM ICU)

Врста студије

Овај део докторске тезе чини опсервациона кохортна студија чији је циљ одређивање психометријских карактеристика превода скале за рану детекцију делиријума.

Превод

Након добијања дозволе од аутора скале, аутор (психијатар) и коаутори (два психијатра и И клинички фармаколог) ће, свако за себе, превести материјал и усагласити финални превод са енглеског на српски језик. Српски превод скале ће, након тога, превести на енглески језик билингвална особа, преводилац за енглески језик, која неће имати увид у оригинални текст на енглеском језику, и при том није медицински образована. Овај превод ће бити прослеђен ауторима скале за евентуалне сугестије и коначно прихватање српске верзије метода за процену конфузности у јединици интензивне неге. Након сугестија аутора скале, у поступку хармонизације превода, аутор и коаутори, усагласиће коначну верзију превода скале.

Популација

У оквиру друге студије која је саставни део ове тезе (превођење и транскултурална валидација) биће обухваћени пацијенти јединица интензивне хируршке неге КЦ Србије у Београду који су претходно потписали информисани пристанак (или њихови старатељи) и то: постанестезијска интензивна нега Клинике за абдоминалну хирургију, постанестезијска интензивна нега Клинике за ортопедију и постанестезијска интензивна нега Одсека за абдоминалну хирургију Ургентног центра.

Укључујући критеријуми:

1. вентилирани и невентилирани пацијенти,
2. боравак у јединици интензивне неге дужи од 24 часа.

Искључујући критеријуми:

1. коматозни
2. сопорозни
3. претходно дијагностиковани делирантни пацијенти који већ примају антипсихотичну терапију

Коматозни и сопорозни пацијенти биће искључени из узорка на основу скорa апликоване скале Richmond Agitation Sedation Scale (RASS).

Валидација и интеррејтерска релијабилност

Два испитивача, независно један од другог, апликоваће српску верзију Метода за процену конфузности у јединици интензивне неге (CAM ICU). Златни стандард биће дијагноза специјалисте психијатрије заснована на дијагностичким критеријумима тренутно важеће класификације болести (DSM V). Сви испитивачи ће вршити процену пацијената у истом временском интервалу (од 8 до 11h) да би се избегао утицај доба дана на флукуацију психичког стања пацијената. Валидација српске верзије скале биће извршена на основу поређења резултата добијених апликовањем скале са дијагнозом делиријума коју је поставио специјалиста психијатрије на основу критеријума из DSM V као златним стандардом. Интеррејтерска варијабилност инструмента биће резултат поређења скорова на српској верзији CAM ICU добијених од стране два испитивача и изражена к коефицијентом.

Пре и током студијског периода сви испитивачи ће проћи тренинг, односно стручну дискусију са валидаторима.

Током поступка валидације CAM ICU скале, спровешће се и валидација RASS (Richmond Agitation and Sedation Scale- Ричмондска скала агитације и седације) скале, на истом узорку пацијената. Два испитивача, независно један од другог, ће апликовати RASS скалу за процену нивоа седације пацијената. Златни стандард ће бити Глазгов кома скала коју ће апликовати дежурни анестезиолог у ЈИИ. Сви испитивачи ће вршити процену у истом периоду дана.

Статистика

Интеррејтерска варијабилност између два рејтера биће одређена коришћењем Коеновог капа коефицијента. Поузданост упитника ће бити процењена кроз израчунавање Кронбаховог коефицијента алфа. Сензитивност, специфичност и позитивна или негативна предиктивна вредност биће израчуната коришћењем СПСС програма, верзије 18, са нивоом статистичке значајности $p = 0.05$.

III Метода утемељене теорије

Истраживање ће почети претпоставком о постојању одређених неусклађености лечења делиријума са препорукама водича добре праксе. На основу ове претпоставке биће спроведено тзв. принципијелно узорковање психијатара, средњег медицинског особља, психолога и пацијената који су се опоравили од делиријума. Потом ће истраживач спровести неструктуриране интервјуе са изабраним испитаницима, транскрибовати их и одмах анализирати кроз кодирање, откривање категорија и концепата. После анализе почетних интервјуа биће спроведено теоретско узорковање нових испитаника за интервјуе. Анализа нове серије интервјуа ће омогућити повезивање концепата у радну теорију и њено графичко приказивање. Ново узорковање, нови интервјуи и њихова анализа ће се затим наставити итеративно све док не дође до сатурације радне теорије и формулације дефинитивне верзије теорије утемељене на налазима добијеним кроз процес интервјуисања. Број интервјуисаних особа ће се кретати између 10 и 20 и зависиће од брзине настанка сатурације теорије.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да студија покаже да су повишене вредности маркера инфекције, акутне слабости јетре и бубрега, претходни когнитивни дефицит и временско трајање механичке фиксације фактори који значајно доприносе настанку смртог исхода пацијената са дијагнозом делиријума. Такође се очекује да ће преведени упитник за рано откривање делиријума бити поуздан и да ће корелирати са клиничким налазима. Помоћу методе утемељене теорије очекује се откриће генезе неусклађености праксе у лечењу делиријума са препорукама водича добре праксе, и њихово целовито објашњење.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Упркос томе што се уназад два миленијума конзистентно описује кроз литературу, делиријум је и даље поприлично непознато поље, како за клиничаре, тако и за истраживаче. Тек последњих десетак година долази до експанзије истраживачког рада у овој области. Лимитирани број студија које су до данас рађене, а које су анализирале утицај фактора ризика на смртност оболелих од делиријума, као и хетерогеност и неконзистентност клиничке слике овог синдрома, разлози су што још увек нема довољно резултата који би тачно дефинисали све факторе ризика. Будуће студије, укључујући студије о факторима ризика за смртност, би требало да одговоре које

стратегије превенције могу смањити стопе морталитета делирантних пацијената. Теза ће користити метод триангулације, тј. проблем лечења пацијената са дијагнозом делиријума биће сагледан помоћу три методе:

1. Студија случај контрола
2. Превођење и транскултурална валидација скале за рану детекцију делиријума у Јединици интензивне неге
3. Метода утемељене теорије

Студија случај контрола обухватиће пацијенте КПБ „Др Лаза Лазаревић“ из Београда, хоспитално лечене у јединици Интензивне психијатријске неге Одсека за ургентну психијатрију, под дијагнозом делиријума. Испитаници ће бити регрутовани методом узастопног узорковања. Узорак ће бити подељен у две групе. Групу случајева ће чинити умрли, док ће остали испитаници, отпуштени под дијагнозом - стање после делиријума - чинити контролну групу.

Инструмент за рану детекцију делиријума у ЈИН биће валидиран спровођењем проспективне кохортне студије у популацији пацијената интензивне хируршке неге КЦ Србије у Београду који су претходно потписали информисани пристанак (или њихови старатељи) и то: постанестезијска интензивна нега Клинике за абдоминалну хирургију, постанестезијска интензивна нега Клинике за ортопедију и постанестезијска интензивна нега Одсека за абдоминалну хирургију Ургентног центра. Валидација српске верзије скале биће извршена на основу поређења резултата добијених апликовањем скале са дијагнозом делиријума коју је поставио специјалиста психијатрије на основу критеријума из DSM V као златним стандардом. Интеррејтерска варијабилност инструмента биће резултат поређења скорова на српској верзији скале добијених од стране два испитивача.

Метод утемељене теорије ће бити спроведен кроз истраживање које ће почети претпоставком о постојању одређених неусклађености лечења делиријума са препорукама водича добре клиничке праксе. На основу ове претпоставке биће спроведено тзв. принципијелно узорковање психијатара, средњег медицинског особља, анестезиолога и сродника пацијената који су се опоравили од делиријума.

Очекује се да студија покаже да су повишене вредности маркера инфекције, акутне слабости јетре и бубрега, претходни когнитивни дефицит и временско трајање механичке фиксације фактори који значајно доприносе настанку смртог исхода пацијената са дијагнозом делиријума. Такође се очекује да ће преведени упитник за рано откривање делиријума бити поуздан и да ће корелирати са клиничким налазима. Помоћу методе утемељене теорије очекује се откриће генезе неусклађености праксе у лечењу делиријума са препорукама водича добре праксе, и њихово целовито објашњење.

Главни циљ дисертације је да установи евентуалне неусклађености лечења делиријума са препорукама водича добре клиничке праксе и формира целовито објашњење генезе неусклађености на основу којег се могу планирати корективне мере.

2.10. Предлог ментора

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације Проф. др Слободана Јанковића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

2.11. Научна област дисертације

Неуронауке. Психијатрија.

2. 12. Научна област чланова комисије:

1. Проф. др Славица Ђукић Дејановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија

2. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија

3. Доц. др Срђан Миловановић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованих радова, др Ивана Сташевић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације
2. Предложена тема има научну оправданост. Дизајн студије и методологија су прецизно и јасно постављени и детаљно образложени
3. Предложена докторска дисертација кандидата др Иване Сташевић, по мишљењу комисије, имаће значајан научни и практични значај, јер ће њени резултати омогућити нова сазнања у вези са смањењем стопе смртности делирантних пацијената, смањењем броја болничких дана и свеукупних трошкова лечења. Објашњење пропуста у лечењу ће створити основу за планирање и примену интервенција које ће унапредити лечење делиријума
4. Комисија предлаже Научно- наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Иване Сташевић под називом: „**Анализа неповољних исхода лечења пацијената са дијагнозом делиријума у јединици интензивне психијатријске неге**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Славица Ђукић Дејановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник

2. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан

3. Доц. др Срђан Миловановић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан

У Крагујевцу,

30. 06. 2015.