

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-6270/3-1 од 21.9.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Марије Јанковић, под називом:

„УПОРЕЂЕЊЕ ОДНОСА ТРОШКОВА-ЕФЕКТА АМОКСИЦИЛИНА И АЗИТРОМИЦИНА У ЛЕЧЕЊУ АКУТНОГ ЗАПАЉЕЊА СРЕДЊЕГ УВА КОД ДЕЦЕ МЛАЂЕ ОД 5 ГОДИНА”

Чланови комисије су:

- 1. Доц. др Марко Фолић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, председник
- 2. Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Медицинског факултета 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

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Марија Јанковић је рођена 31.10.1979. године у Београду где је завршила основну школу и гимназију. Медицински факултет Универзитета у Београду завршила је 2006. год са просечном оценом 8,60. По дипломирању, завршила је и приправнички лекарски стаж и положила Стручни испит за доктора медицине пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије. Од фебруара 2008. запослена у Дому здравља Земун. На Медицинском факултету у Београду октобра 2010. године уписала је Специјалистичке студије из области Педијатрија.

Студент је постдипломских Докторских академских студија, изборно подручје Молекулска медицина - Клиничка и експериментална фармакологија на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Положила је Усмени докторантски испит. Течно говори енглески језик.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Упоредње односа трошкова-ефекта амоксицилина и азитромицина у лечењу акутног запаљења средњег ува код деце млађе од 5 година”

Предмет: Ова студија ће се бавити компарацијом односа трошкова-ефеката амоксицилина и азитромицина индикованих за лечење акутног запаљења средњег ува код припадника педијатријске популације старости до 5 година.

Хипотезе:

- Азитромицин има повољнији однос трошкова и ефеката у лечењу акутног запаљења средњег ува од амоксицилина код деце до пет година старости

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у часопису са рецензијом у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- **Janković M, Vukadinović D, Mišković V.** Asimetrična ginekomastija kao neželjeno dejstvo na spironolakton - prikaz slučaja. *Racionalna terapija* 2010; 2: 7-10. Часопис са рецензијом, није категорисан. 0 бодова.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Акутна упала средњег ува је једна од најчешћих инфекција са којом се педијатар сусреће у амбулантном раду, а уједно је и обољење код деце за које се најчешће прописују антибиотици. Слузница средњег ува наставак је слузнице епифаринкса и Еустахијеве тубе, због чега се свака упала у том подручју може лако проширити и на средње уво, што се и иначе често дешава код дојенчета и мале деце код којих је туба релативно кратка и широка, а њен смер такав да погодује продирању (и ретенцији) секрета из епифаринкса у тубу. Деца са расцепом непца, дисплазијама и малформацијама чељусти и лица као и деца са Down-овим синдромом, због анатомских карактеристика, посебно су склона отитису.

Међу бактеријским узрочницима, најчешћи проузроковачи поменуте упале су *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus beta haemolyticus*, док су остали, као на пример *Staphylococcus pyogenes*, *Escherichia coli* и *Proteus*, нешто ређи.

Средње уво је по свом положају у веома блиским односима са многим веома важним анатомским структурама главе због чега је и могућа пропација инфекције на многе од њих, што може бити удружено са бројним компликацијама. Отогене компликације се могу поделити на ендокранијалне (*Abscessus extraduralis*, *Abscessus subduralis*, *Leptomeningitis purulenta otogenes*, *Abscessus cerebri otogenes*, *Abscessus cerebelli otogenes*, *Thrombophlebitis sinus sigmoidei*) и егзокранијалне (*Mastoiditis*, *Petrositis*, *Osteomyelitis ossis temporalis*, *Paralysis n. facialis* и *Labyrinthitis*)

Акутни гнојни отитис код деце се лечи антибиотцима. Потпорна терапија укључује аналгетике, антипиретике и примену топлоте, локално на подручју ува. У случају нарочито јаких болова делотворна је парацентеза, обзиром да брзо доводи до престанка бола и регулације телесне температуре.

У Америци просечни трошкови лечења са акутном упалом средњег ува износе 350 долара по детету, што износи укупно 2.8 милиона долара.

Основне одлике лека када се ставља у промет су терапијска ефикасност, безбедност примене и сам квалитет. У последње време, битна карактеристика одређеног лека је и његова цена, обзиром на релативно ограничена средства која се издвајају за лечење неког обољења, што доводи до постојања реалне потреба за спровођењем фармакоекономских истраживања која ће се базирати на анализи трошкова/ефикасности фармаколошке терапије чак и када постоје докази о ефикасности, безбедности и квалитету одређеног медикамента.

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

Циљеви:

- Утврђивање трошкова два алтернативна антибиотика за лечење акутног запаљења средњег ува код деце до пет година старости помоћу Марковљевог модела
- Утврђивање користи обе врсте терапије за лечење акутног запаљења средњег ува код деце до пет година старости помоћу Марковљевог модела
- Утврђивање разлике у трошковима и разлике у ефектима два антибиотика, што ће бити изражено као инкрементални однос трошкова и ефеката (*Incremental Cost/Effectiveness Ratio – ICER*).

Значај:

Обзиром да фармакоекономија као новија научна дисциплина омогућава да се на бази ограниченог буџета унапреди здравље заједнице, резултати ове дисертације ће бити од значаја у лечењу деце са акутном упалом средњег ува, како са аспекта друштва тако и са аспекта самог пацијента, обзиром да би они требало да укажу на антибиотик који са најмањом ценом постиже највећу ефикасност.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Поједина истраживања су показала да се већи успех у лечењу акутне упале ува код деце постиже раном употребом антибиотика. Међутим, постоје и истраживања чији резултати иду у прилог изостанка значајније ефективне разлике у лечењу оваквог стања раном антибиотском применом у односу на одложено иницијацију истих.

У великом броју студија рађено је поређење ефикасности ампицилина/амоксицилина и других антибиотика коришћених за лечење акутне упале средњег ува као што су азитромицин, цефтриаксон, цефиксим, цефаклор, еритромицин, амоксицилин сулбактам, амоксицилин са клавуланском киселином, сулфаметоксазол триметоприм, кларитромицин. Поједине су показале да у лечењу акутне упале средњег ува код деце азитромицин са продуженим ослобађањем у једној дози од 60 mg/kg има готово једнаке ефекте као десетодневна терапија амоксицилином комбинованим са клавуланском киселином у дози од 90/6.4 mg/kg. Такође, у литератури се може пронаћи мета анализа која је указала на предност амоксицилина односно амоксицилина са клавуланском киселином и односу на макролидне антибиотике у лечењу акутне упале средњег ува код деце, али и карактеристична студија која се бавила терапијским поређењем примене азитромицина у једној дози и седмодневне примене амоксицилина код популација деце припадника одређених група која живе у селима и удаљеним заједницама и указала на подједнак неуспех у лечењу у обе групе.

Систематски преглед рандомизираних контролисаних студија који се базирао на процени и упоређењу терапијске ефикасности лечења акутне отитис медије код деце антибиотикима у краћем (мањем од 4 дана) односно дужем временском периоду (више од 4 дана) указао је на изостанак доказа о постојању повећаног ризика од неуспеха приликом краткорочне примене антибиотика. Такође, установљено је да је приликом такве примене употреба азитромицина повезана са мањим степеном ризика за неуспех, док краткорочну орални антибиотик и парентерално примењени цефтриаксон могу бити, са друге стране, удружени са већим степеном неуспеха у лечењу.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Студија је дизајнирана као фармакоекономска *Cost-effectiveness* студија у којој ће се спровести моделирање коришћењем Марковљевог модела. Користи се Анализа трошкова/ефекта пошто се исход два испитивана антибиотика мери истим јединицама, односно излечењем акутне упале средњег ува код деце млађе од пет година.

Модел чини дрво одлуке које представља исходе који се појављују као резултати одлука, вероватноће да ће се појединачна одлука јавити као и вредности исхода уколико се они појаве. У овој студији пратиће се две алтернативне терапије за лечење акутне упале средњег ува код деце млађе од пет година. Сваки избор терапије амоксицилином или азитромицином подразумева одређене трошкове и исходе, чије ће се вредности проценити и унети у модел, уз коришћење вероватноће и границе поверења.

Структуре које се уносе у дрво одлуке представљају ток болести, терапијске опције и исходе за које се сматра да су битне са аспекта болести. Сваки појединачни модел представља у ствари специфичну верзију реалности. Када се развије дрво одлуке, вероватноће морају да се процене за различите тачке у самом моделу. У том кораку фармакоекономске анализе користеће се подаци из различитих извора. Параметри који су везани за ефикасност терапије добиће се из рандомизираних контролисаних студија или

мета анализа контролисаних рандомизираних студија, а инциденце и преваленце из опсервационих студија, великих кохорти или анализа података. Сви ови подаци који ће се користити у моделу неће потицати из истог извора, нити из истог типа студије односно истог датума. Подаци о трошковима ће се пронаћи у бази података РЗЗО-а (листа лекова који се финансирају о трошку РЗЗО-а и ценовник услуга).

Крајњи циљ је анализа дрвета одлуке односно израчунавање трошкова исхода који представљају сваки за себе појединачне гране дрвета одлуке коришћењем софтвера.

У студији ће бити урађена анализа сензитивности односно евалуација исхода модела за различите улазне вредности варијабли која ће се користити за отклањање могућих грешки. Такође, анализа сензитивности ће омогућити проналажење оних варијабли које имају највећи утицај на модел. У студији ће се користити Марковљев модел који може да представи догађаје који се јављају у одређеном временском периоду, односно да представи догађаје који ће се јавити након доношења неке одлуке у моделу.

а. Критеријуми за селекцију

Студија ће обухватити амбулантно лечену децу са акутном упалом средњег ува млађу од 5 година, оба пола. Временски хоризонт чини првих пет година живота, а трајање једног циклуса у Марковљевом моделу је месец дана.

б. Критеријуми за искључивање

Из истраживања ће се искључити деца која се лече или су се раније лечила од имунодефицијентних стања, малигних болести, хроничних болести средњег ува, као и деца која имају краниофацијалне аномалије, Down-ов синдром или неки други синдром код којег се са већом учесталošћу јавља акутна упала средњег ува, као и она која су имале раније хируршке интервенције на средњем уву.

Популација која се истражује

Студијску популацију чиниће сва деца млађа од 5 година са акутном упалом средњег ува, оба пола, лечена амбулантно. По подацима којима располаже Републички завод за статистику, број новорођене деце у 2010 години, која ће чинити студијску кохорту износи 70299.

Узорковање

У овој студији неће бити вршено узорковање пошто ће се радити моделирање коришћењем Марковљевог модела.

Варијабле које се мере у студији

Варијабле које ће се мерити у овој студији дефинисаће се као улазне вредности-трошкови и излазне вредности - исходи.

У овој студији пратиће се трошкови лечења акутне упале средњег ува код деце млађе од пет година амоксицилином и азитромицином. Трошкови који ће се разматрати обухватиће директне и индиректне трошкове лечења. Поред трошкова лечења саме акутне упале средњег ува везаних за примену једног од ова два антибиотика, разматраће се и остали трошкови као што су: посета лекару, амбулантна интервенција, коришћење услуге медицинске сестре, дијагностичке процедуре (отоскопија, тимпаноцентеза тамо где је неопходна, РТГ тамо где је неопходан), медицинска средства, здравствене услуге у кући и изгубљене зараде родитеља због болести детета. Такође ће се узети у обзир трошкови лечења могућих компликација, како ендокранијалних тако и егзокранијалних, као и трошкови лечења евентуалних нежељених ефеката насталих применом ова два антибиотика.

Исход који ће се мерити је клиничко излечење, констатовано од стране лекара на основу локалног налаза отоскопским прегледом. Ефекат антибиотика које ће се поредити у овој студији мериће се процентом пацијената код којих је постигнуто клиничко или бактериолошко излечење.

На крају ће се утврдити разлика у трошковима примењена два алтернативна антибиотика и разлика у ефектим, при чему ће се то изразити инкременталним односом трошкова и ефеката (Incremental Cost/Effectiveness Ratio – ICER) који ће послужити као бројчани израз фармакоекономског односа два лека.

Величина узорка

Величина узорка се не израчунава, обзиром се ради о моделу који ће бити тестиран Монте Карло симулацијом. Хиљаду виртуелних пацијената ће се пропустити кроз модел што ће омогућити пробабилистичку анализу модела.

Статистичка обрада података

Добијени исход односно излаз из модела, трошкови и ефекти биће обрађени методом дескриптивне статистике уз коришћење мера централне тенденције и стандардне девијације. Посебно ће се разматрати инкрементални однос трошкова и ефекта, као један од крајњих циљева сваке фармакокономске студије, на основу кога ће се извести коначни закључак који од анализирана два антибиотика постиже са нижом ценом бољи ефекат.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове дисертације ће бити од значаја за стварање концепта адекватног терапијског приступа у лечењу деце са акутном упалом средњег ува, обзиром да би они требало да укажу на антибиотик који најмањом ценом постиже највећу ефикасност, а чиме би се и омогућило проналажење и успостављање терапијских приоритета у оквиру ограничених средстава која се издвајају за лечење акутне упале средњег ува.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Акутна упала средњег ува је једна од најчешћих инфекција у дечјем узрасту. Ово обољење, мада ретко, може дати егзокранијалне и ендокранијалне компликације које могу чак и да угрозе живот. У условима ограничених средстава које се издвајају за лечење болести у нашој земљи, јавља се потреба за проналажењем оног антибиотика који поред своје терапијске ефикасности и безбедности има и најнижу цену.

Студија је дизајнирана као фармакокономска *Cost-effectiveness* студија која ће се спроводити моделирањем, коришћењем Марковљевог модела. Популацију која ће се испитивати чине амбулантно лечени пацијенти оба пола млађи од пет година са акутном упалом средњег ува. Након дефинисања улазних и излазних вредности односно трошкова и ефеката примењених алтернативних антибиотика, коришћењем метода моделовања и симулације доћи ће се до фармакокономског поређења два лека, односно проналажења управо оног антибиотика којим се постиже максимални ефекат уз најнижу цену.

Очекује се да ће се применом фармакокономске анализе трошкова/корисности и коришћењем Марковљевог модела добити одговор на питање који од два испитивана антибиотика има већу ефикасност уз мању цену лечења акутне упале средњег ува код деце млађе од пет година, што ће и са аспекта друштва као и аспекта пружаоца здравствених услуга омогућити рационалну потрошњу реално већ ограничених материјалних средстава.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област - фармакономија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Марко Фолић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, председник
2. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Медицинског факултета 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 Марија Јанковић** 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 у коме се пореди однос трошкова-ефекта амоксицилина и азитромицина у лечењу акутног запаљења средњег ува код деце млађе од 5 година.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Марија Јанковић** бити од великог научног и практичног значаја, обзиром да омогућити реално сагледавање односа трошкова-ефеката амоксицилина и азитромицина у лечењу акутног запаљења средњег ува код припадника педијатријске популације млађе од 5 година.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Марије Јанковић** под називом „Упореди однос трошкова-ефекта амоксицилина и азитромицина у лечењу акутног запаљења средњег ува код деце млађе од 5 година” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Марко Фолић
доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област Клиничка фармација, председник

Проф. др Слободан Јанковић
редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу
за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан

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

Крагујевац
03.10.2011.