

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-11083/3-9 од 30.10.2013. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Радише Павловића, под називом:

**„АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ЧЕСТИХ
ЕГЗАЦЕРБАЦИЈА ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ
ПЛУЋА КОЈЕ ЗАХТЕВАЈУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈУ И ТРОШКОВИ
ЛЕЧЕЊА”**

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. проф. др Зорица Лазић**, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина
- 3. проф. др Соња Вучковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Радиша Павловић, доктор медицине, рођен је 05.01.1976. у Крагујевцу. Дипломирао је на Медицинском факултету, Универзитета у Крагујевцу 2003. године са просечном оценом 8.69. Студент је докторских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, где је положио усмени докторски испит. До сада је радио као представник две фармацеутске компаније, са успехом. Тренутно је запослен на Факултету медицинских наука у Крагујевцу у звању сарадника за ужу научну област Клиничка фармација.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ЧЕСТИХ ЕГЗАЦЕРБАЦИЈА ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА КОЈЕ ЗАХТЕВАЈУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈУ И ТРОШКОВИ ЛЕЧЕЊА”

Предмет: Откривање нових, до сада непознатих фактора ризика (дужина трајања претходне хоспитализације, врста изолованог узрочника у току претходне хоспитализације, присуство коморбидитета, трајање и врста терапије пре, у току и након хоспитализације, вредности гасних анализа, рН и ацидобазног статуса, вредности лабораторијских анализа, постојање позитивне породичне анамнезе), као и потврда или оповргавање значаја до сада утврђених фактора ризика за настанак честих егзацербација које захтевају хоспитализацију пацијената са ХОБП-ом. Такође се студија бави и утврђивањем директних трошкова лечења пацијената који имају честе егзацербације ХОБП-а.

Хипотезе:

1. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са дужином трајања претходне хоспитализације
2. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са врстом изолованог узрочника у току претходне хоспитализације
3. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са постојањем коморбидитета
4. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са применом, трајањем и врстом терапије пре, у току и након хоспитализације (АЦЕ инхибитори, диуретици, антибиотици, кисеоник, кортикостероиди и др.)
5. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са вредностима гасних анализа, рН и ацидобазног статуса (pCO_2 , pO_2 , SO_2 , рН, H^+ , HCO_3^-)
6. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са вредностима лабораторијских анализа (крвни елементи, ЦРП, фибриноген, уреа, креатинин и др.)
7. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са постојањем позитивне породичне анамнезе (респираторни систем, кардиоваскуларни систем)
8. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са старошћу преко 65 година.
9. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са полом
10. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а са вредношћу $FEV1 < 50\%$
11. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а са вредношћу хематокрита $< 41\%$

2.3 Подобност кандидата

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

Pavlović R, Janković S, Đorđević Z. Profile of urinary tract infections pathogens and their antimicrobial resistance patterns during three-year period (2009-2011) in the Clinical Center Kragujevac. *Racionalna terapija* 2013; 5(2):27-41. **M53, 1 бод.**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је често обољење које карактерише ограничење протока ваздуха у дисајним путевима које је перзистентно и обично прогресивно. Дуготрајна изложеност дуванском диму, штетним честицама ваздуха или гасовима, као главним факторима ризика за настанак ХОБП-а, узрокује измењен инфламаторни одговор и развој хроничне инфламације у дисајним путевима и плућном паренхиму, оксидативни стрес и дисбаланс протеаза-антипротеаза. Јавља се опструкција дисајних путева, хиперсекреција мукуса, поремећај функције цилија, хронични кашаљ, хиперинфлација и поремећај на нивоу размене гасова. Ова болест представља клинички хетероген синдром са доминантно респираторном симптоматологијом и различитим системским испољавањима (болести кардиоваскуларног система, метаболички синдром, остеопороза, губитак телесне тежине, дисфункција скелетних мишића и др.). Погоршања у току ХОБП-а могу изазвати бактеријске или вирусне инфекције, штетне честице ваздуха мада узрок може бити и непознат. У клиничком смислу, пост-бронходилататорни однос ФЕВ1 и ФВЦ мањи од 0,7 (ФЕВ1/ФВЦ < 0,7), представља потврду ове болести. Присуство коморбидитета који прате ХОБП, може довести до грешке при постављању дијагнозе.

Постбронходилататорна вредност ФЕВ1 (форсирани експираторни волумен у првој секунди) представља један од критеријума за процену тежине ХОБП-а. Према смерницама ГОЛД (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) постоје 4 стадијума болести на основу степена тежине ограничења протока ваздуха: блага ХОБП - $FEV1 \geq 80\%$ од предвиђених вредности, умерена ХОБП - $50\% \leq FEV1 < 80\%$ од предвиђених вредности, тешка ХОБП - $30\% \leq FEV1 < 50\%$ од предвиђених вредности и врло тешка ХОБП - $FEV1 < 30\%$ од предвиђених вредности. У свим стадијумима је однос ФЕВ1/ФВЦ < 0,7. Савремени приступ процени ХОБП-а подразумева и сагледавање ризика који обухвата процену ГОЛД стадијума и број егзацербација у протеклих годину дана (≥ 2 , односно < 2) као и утицај ХОБП-а на квалитет живота пацијената мерено мМРЦ скалом и ЦАТ тестом (mMRC - Modified Medical Research Council Dyspnea Scale и САТ - COPD Assesment Test). На основу свих наведених параметара ХОБП се може поделити у 4 категорије: категорија А – пацијенти који су у првом или другом ГОЛД стадијуму болести, имају мањи ризик од егзацербација и мање симптома који утичу на квалитет живота, категорија Б - пацијенти који су у првом или другом ГОЛД стадијуму болести, имају мањи ризик од егзацербација и више симптома који утичу на квалитет живота, категорија Ц - пацијенти који су у трећем или четвртном ГОЛД стадијуму болести, имају већи ризик од егзацербација и мање симптома који утичу на квалитет живота и категорија Д - пацијенти који су у трећем или четвртном ГОЛД стадијуму болести, имају већи ризик од егзацербација и више симптома који утичу на квалитет живота (1).

На ток и исход ХОБП-а значајно утичу егзацербације које представљају акутне догађаје који погоршавају симптоме болести ван уобичајених дневних варијација и изискују промену терапије. Свака егзацербација убрзава смањење плућне функције,

погоршава квалитет живота пацијената и повећава ризик од смртог исхода. У оваквим стањима индиковано је лечење системским стероидима (орално или парентерално) или антибиотцима, посета хитној помоћи и / или пријем у болницу. Учесталост егзацербација код пацијената који имају сличне вредности ФЕВ1 није идентична. Најзначајнији показатељ појаве будућих егзацербација јесте историја егзацербација. Показано је да се појава егзацербација у току једне године понавља по сличном обрасцу и у наредних годину дана. Ово сазнање је условило предпоставку да постоји посебна популација пацијената, тзв. *чести егзацербатори* (пацијенти који су у предходних годину дана имали ≥ 2 егзацербације). Иако се инциденца егзацербација повећава са степеном тежине болести и слабљењем плућне функције, показано је да фенотип *чести егзацербатори* као посебна популација пацијената постоји у свим ГОЛД стадијумима болести.

Поред утицаја на квалитет живота пацијената, егзацербацијама се приписује највећи проценат трошкова лечења ХОБП-а. Као трећи узрок морталитета, ХОБП је болест која има и значајан утицај на економију у здравству. У оквиру Европске Уније директни трошкови лечења ове болести износе до 38 милијарди евра, у Америци до 30 милијарди долара док у Србији просечан старији ХОБП пацијент кошта национални здравствени буџет око 138.000 динара. У току једне године се, код скоро половине популације релативно добро лечених пацијената, појави најмање једна егзацербација која је повезана са високим трошковима, нарочито уколико је у питању тешко погоршање које захтева хоспитализацију. Смањење учесталости егзацербација игра све важнију улогу у терапији ХОБП-а. Да би се ова учесталост ефикасно смањила, треба идентификовати пацијенте који припадају групи са већим ризиком од настанка честих егзацербација тј. припадају фенотипу *честих егзацербатора*.

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

Циљеви.

1. Установити нове, до сада непознате факторе ризика за настанак егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију
2. Потврдити или оповргнути значај до сада утврђених фактора ризика за настанак егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију
3. Утврдити директне тршкове лечења пацијената који имају честа погоршања ХОБП-а.

Значај. Хронична опструктивна болест плућа је сложена, мултикомпонентна, хетерогена болест, чија клиничка, функционална и радиолошка презентација варира од пацијента до пацијента упркос томе што пацијенти имају сличан степен ограничења протока ваздуха. Са друге стране, егзацербације које захтевају хоспитализацију спадају у тешке и имају велики утицај на квалитет живота пацијената који болују од ХОБП-а. Учесталост и начин њиховог појављивања се значајно разликује од пацијента до пацијента, што додатно повећава варијабилност клиничке слике ове болести. Обзиром да је показано да је егзацербације ХОБП-а могуће спречити, сазнања о факторима

ризика који могу довести до појаве егзацербација које захтевају хоспитализацију, посебно код пацијената који имају честа погоршања, могу значајно утицати на ток, исход, прогнозу и трошкове лечења ове болести.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

До сада је показан утицај више фактора ризика на настанак егзацербација: снижена вредност ФЕВ1 у односу на предвиђену, повећан број леукоцита, ГОЛД стадијум болести и БОДЕ индекс (BODE index - БМИ, опструкција, диспнеја и толеранција напора), хронични кашаљ и продукција спутума, присуство депресије. На настанак честих егзацербација имају утицај и квалитет живота испитиван SGRQ упитником (St. George's Respiratory Questionnaire) и употреба системских стероида оралним путем у протекла три месеца, ДОСЕ и АДО индекси (DOSE index – диспнеја, опструкција, пушење, егзацербације у току претходних годину дана, ADO index – старост, диспнеја, опструкција), који су погодни за употребу и у службама примарне здравствене заштите, док је за егзацербације које захтевају хоспитализацију показан утицај и следећих фактора ризика: ФЕВ1 <50%, хематокрит < 41%, употреба АЦЕ инхибитора и блокатора рецептора за ангиотензин 2, присуство гастроезофагеалне рефлуksне болести (ГЕРБ) и нередовно коришћење инхалаторне терапије.

Према доступној литератури, нема података који описују факторе ризика за настанак егзацербација које захтевају хоспитализацију пацијената који болују од ХОБП-а у нашој земљи. Примарни циљ овог испитивања јесте да идентификује нове, до сада непознате факторе ризика (дужина трајања претходне хоспитализације, врста изолованог узрочника у току претходне хоспитализације, присуство коморбидитета, трајање и врста терапије пре, у току и након хоспитализације, вредности гасних анализа, рН и ацидобазног статуса, вредности лабораторијских анализа, постојање позитивне породичне анамнезе), као и да потврди или оповргне значај до сада утврђених фактора ризика за настанак честих егзацербација које захтевају хоспитализацију пацијената који болују од ХОБП-а. Други циљ ове студије јесте и да утврди директне трошкове лечења пацијената који припадају фенотипу *честих егзацербатора*. Анализа података добијених у овом истраживању може пружити додатне информације о томе зашто су неки пацијенти више склони честим егзацербацијама које захтевају хоспитализацију док други имају релативно стабилнији ток болести.

2.7 Методе истраживања

А. Врста студије

Ова студија је епидемиолошког, опсервационог карактера која ће обухватити више студија типа случај-контрола. Случајеви ће бити дефинисани према исходу (зависној варијабли) где ће се у прикупљању података о факторима ризика користити само медицинска документација пацијената. Исход према коме ће бити дефинисани случајеви јесте појава егзацербација које захтевају хоспитализацију у периоду од годину дана од предходне хоспитализације (честе егзацербације).

Контроле ће бити пацијенти код којих се нису појавиле егзацербације које захтевају хоспитализацију у периоду од годину дана и биће упоређивани (мечовани) са случајевима по старости и полу.

Б. Популација која се истражује

У студији ће бити праћена популација болесника лечених у Центру за плућне болести Клиничког центра Крагујевац у периоду од три године (2010 – 2012).

В. Узорковање

Критеријум за укључење случајева ће бити постојање егзацербација које захтевају хоспитализацију у периоду од годину дана од предходне хоспитализације (честих егзацербација) и бираће се по принципу случајног избора. Контроле ће такође бити биране по принципу случајног избора међу пацијентима сличне старости и пола, код којих се нису појавиле егзацербације које захтевају хоспитализацију у периоду од годину дана од предходне хоспитализације.

Г. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле – (историје болести пацијената) :

- Дужина трајања претходне хоспитализације
- Врста изолованог узрочника у току претходне хоспитализације
- Присуство коморбидитета
- Примена, трајање и врста терапије пре, у току и након хоспитализације (АЦЕ инхибитори, диуретици, антибиотици, кисеоник, кортикостероиди и др.)
- Вредности гасних анализа, рН и ацидобазног статуса (рСО₂, рО₂, SO₂, рН, Н⁺, НСО₃⁻)
- Вредности лабораторијских анализа (крвни елементи, седиментација еритроцита, ЦРП, фибриноген, уреа, креатинин и др.)
- Постојање позитивне породичне анамнезе (респираторни систем, кардиоваскуларни систем)
- Старост преко 65 година
- Пол
- Вредност ФЕВ₁ < 50%
- Вредност хематокрита < 41%

Зависна варијабла:

- појава егзацербација које захтевају хоспитализацију у периоду од годину дана од предходне хоспитализације

Д. Снага студије и величина узорка

Величина групе за ову студију ће се одређивати на основу жељене снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа од 5%, и разлике у учесталости (код категоријских варијабли) или средњој вредности (код континуалних варијабли) фактора ризика. Обзиром да је у предходним испитивањима показан значајан утицај употребе инхалаторних кортикостероида, са вредностима учесталости од 54,7% у контролној, односно 83,4% у експерименталној групи, на основу претходно наведене очекиване снаге студије и вероватноће грешке првог типа, биће потребно најмање 31

пацијент у експерименталној и 62 пацијента у контролној групи (G* power ver. 3.1.5, двосмерни z тест, однос између испитиваних група 1:2).

Б. Статистичка обрада података

Подаци о основним карактеристикама испитаника биће обрађивани и приказани методама дескриптивне статистике. Користиће се средње вредности \pm SD за континуалне варијабле и учесталост (проценти) за категоријске варијабле. Од параметријских тестова користиће се Student's t тест за утврђивање разлика у просечној вредности за континуалне варијабле под условом да је нормална расподела вредности, односно његова непараметријска алтернатива Mann-Whitney тест уколико подаци не прате нормалну дистрибуцију. Разлике између група у учесталости појединих категорија утврђиваће се Chi-квадрат тестом односно Fisher-овим тестом стварне вероватноће ако је учесталост мала. Потенцијални предиктори опсервираног исхода утврђиваће се бинарном логистичком регресијом, а јачина повезаности изражавати вредностима сировог и коригованог односа могућности (Odds ratio) са припадајућим интервалом поверења од 95%. Значајни фактори ризика ће бити идентификовани ако је однос могућности већи од 3 или мањи од 0.6. По идентификацији појединачних фактора ризика, биће испитана и њихова интеракција. Сви подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова студија ће показати утицај следећих фактора ризика на настанак погоршања ХОБП-а која захтевају хоспитализацију: дужина трајања претходне хоспитализације, врста изолованог узрочника у току претходне хоспитализације, присуство коморбидитета, примена, трајање и врста терапије пре, у току и након хоспитализације (АЦЕ инхибитори, диуретици, антибиотици, кисеоник, кортикостероиди и др.), вредности гасних анализа, рН и ацидобазног статуса (pCO_2 , pO_2 , SO_2 , рН, H^+ , HCO_3^-), вредности лабораторијских анализа (крвни елементи, седиментација еритроцита, ЦРП, фибриноген, уреа, креатинин и др.), и постојање позитивне породичне анамнезе (респираторни систем, кардиоваскуларни систем). Студија ће такође утврдити висину директних трошкова лечења пацијената са егзацербацијом ХОБП-а.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Хронична опрструктивна болест плућа (ХОБП) је често обољење које карактерише ограничење протока ваздуха у дисајним путевима које је перзистентно и обично прогресивно. Егзацербација ове болести убрзава пад плућне функције, погоршава квалитет живота пацијената и повећава ризик од смртог исхода. Смањење учесталости егзацербација игра све важнију улогу у терапији ХОБП-а и да би се ова учесталост ефикасно смањила, неопходно је да се идентификују пацијенти који

припадају групи са већим ризиком од настанка егзацербација тј. припадају фенотипу *честих егзацербатора*.

Ово истраживање је епидемиолошког, опсервационог карактера у оквиру кога ће бити спроведено више студија типа случај-контрола, где ће случајеви бити дефинисани према исходу (зависној варијабли) и где ће се користити само медицинска документација хоспитализованих пацијената у периоду од три године (2010-2012). Исход према коме ће бити дефинисани случајеви јесте појава егзацербација које захтевају хоспитализацију у периоду од годину дана од предходне хоспитализације (честе егзацербације).

Контроле ће бити пацијенти без егзацербација које захтевају хоспитализацију у периоду од годину дана од предходне хоспитализације и биће упоређиване (мечоване) са случајевима по полу и старости.

Овом студијом ће се идентификовати нови, до сада непознати фактори ризика, и потврдити или оповргнути значај до сада утврђених фактора ризика који доприносе настанку ових егзацербација. Очекује се да ће се показати утицај следећих фактора ризика: дужина трајања претходне хоспитализације, врста изолованог узрочника у току претходне хоспитализације, присуство коморбидитета, примена, трајање и врста терапије пре, у току и након хоспитализације (АЦЕ инхибитори, диуретици, антибиотици, кисеоник и др.), вредности гасних анализа, пХ и ацидобазног статуса (pCO_2 , pO_2 , SO_2 , рН, H^+ , HCO_3^-), вредности лабораторијских анализа (крвни елементи, седиментација еритроцита, ЦРП, фибриноген, уреа, креатинин и др.), постојање позитивне породичне анамнезе (респираторни систем, кардиоваскуларни систем). До сада у нашој земљи нису истраживани фактори ризика за настанак егзацербација које захтевају хоспитализацију.

2.10 Име потенцијалног ментора

проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

2.11 Научна област дисертације

Медицина, интерна медицина.

2.12 Научна област чланова комисије

1. проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

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

3. проф. др Соња Вучковић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **др Радиша Павловић** 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 испитују фактори ризика за настанак егзавербација ХОБП-а које доводе до хоспитализације.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Радише Павловића** бити од великог научног и практичног значаја.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Радише Павловића** под називом „**АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ЧЕСТИХ ЕГЗАЦЕРБАЦИЈА ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА КОЈЕ ЗАХТЕВАЈУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈУ И ТРОШКОВИ ЛЕЧЕЊА**” и одобри њену израду.

проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

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

проф. др Соња Вучковић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

У Крагујевцу, 7.11.2013.