

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИЈЕМО: 31.03.17			
Страна	Број	Приват	Јавност
05	4289		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-260/34 од 08.03.2017. год, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др мед. **Вере Вучићевић** под називом:

“Утицај начина примене пропофола на нежељене ефекте дубоке седације током дијагностичке колоноскопије“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник;
2. проф. др Соња Вучковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија, члан;
3. проф. др Драган Томић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, гастроентерологија и хепатологија, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др мед. **Вера Вучићевић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

Вера Вучићевић је рођена у Ужицу, 1960. године. Основно и гимназијско школовање завршила је у Београду са одличним успехом. Медицински факултет у Београду уписала је 1979., а завршила 1984. године, са просечном оценом 9,46. Године 1983. добила је похвалницу за најбољег студента. Звање специјалисте анестезије и реаниматологије стиче 1991. године у Београду, положивши испит са одличним успехом.

Од 1988. године запослена је у Клиничком центру Србије у Центру за анестезиологију са реаниматологијом. Распоређена је на послове лекара специјалисте у Поликлиници, а од 2001. године је и начелник одељења. Ужу специјализацију из клиничке фармакологије је уписала 2004/5. године на Медицинском факултету у Београду. Одобрен рад уже специјализације под називом "Колоноскопија у аналго-седацији: комфор за пацијента и лекара" спремила је под менторством Проф. др Милице Простран. Усмени испит уже специјализације а затим и одбрану рада завршила је са одличним успехом 2007. године.

Школске 2014.15 године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписала је докторске студије на смеру Клиничка и експериментална фармакологија. Усавршавала се у Немачкој у Хамбургу (Универзитетска болница Епендорф) и Великој Британији у Лондону (Универзитетска болница Мидлсекс). Члан је Европског удружење анестезиолога и Српског лекарског друштва, секције анестезије, реанимације и терапије бола.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: Комисија сматра да је предложени наслов "Утицај начина примене пропофола на нежељене ефекте дубоке седације током дијагностичке колоноскопије"

боље формулисати на следећи начин: „Метод примене пропофола и нежељени ефекти дубоке седације током дијагностичке колоноскопије“

Предмет: Дубока седација пацијената који се подвргавају тоталној колоноскопији се изводи интравенским анестетиком пропофолом на неколико начина, од којих се најчешће користе поновљена примена болус-инјекција и примена вођена постигнутом дубином седације у односу на циљану. Пошто начин примене утиче на ефикасност анестетика и учесталост нежељених дејстава, циљ ове студије је анализа жељених и нежељених ефеката две технике примене пропофола током дијагностичке колоноскопије у дубокој седацији: интравенске мануелне титрације (МТ) у односу на циљано контролисану инфузију (ТСИ).

Хипотезе: Балансирана примена пропофола техником циљано контролисане инфузије (ТСИ) у односу на балансирану примену пропофола техником интравенске мануелне титрације (МТ), за дубоку седацију током дијагностичке колоноскопије, доноси: (1) већу хемодинамску и респираторну стабилност, (2) мање нежељених догађаја везаних за седацију, (3) мању потрошњу пропофола и (4) краће време опоравка и отпуста.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, др мед. Вера Вучићевић, је положила усмени докторски испит и објавила рад у целини у часопису са SCI листе, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације.

Vučićević V, Milaković B, Tešić M, Đoršević J, Đuranović S. Manually versus target controlled infusion of balanced propofol during diagnostic colonoscopy. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2016; 144 (9-10): 514-520. DOI 10.2298/SARH1610514V. (M23)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Колоноскопија је постала рутинска процедура чији је број у последње две деценије у прогресивном порасту. Због тога што је потенцијално некомфорна (непријатна), а за многе пацијенте и болна процедура, све је чешћа примена седације ради постизања комфора пацијента. С обзиром да је колоноскопија амбулантна процедура, циљ је да се

применом седације омогући брз почетак, безбедан ток прегледа, брзо и лако буђење и задовољство пацијента и ендоскописте. Све је чешћа примена дубоке седације уз спонтано дисање пацијента, упркос релативно високој инциденцији кардиоваскуларних и респираторних компликација.

Примена анестетика пропофола има предности у односу на класичну седацију (бензодиазепин/опиоид) због фармаколошких карактеристика: брзо делујући, краткотрајни интравенски анестетик, са умереним антиеметичким, аналгетичким и амнестичним дејством. Давање пропофола носи ризике, јер због пада системске васкуларне резистенције и смањења контрактилности срца долази до појаве хипотензије. За колоноскопске прегледе у дубокој седацији потребне су релативно велике дозе пропофола да би се постигао комфор пацијента, што доводи до хипотензије. За пропофол не постоји специфичан антагонист и за постизање дубоке седације неопходно је пажљиво давати лек.

Због свега наведеног расте интересовање за балансирану примену пропофола за седацију (balanced propofol sedation - BPS): са додавањем бензодиазепина и/или опиоида у малим дозама, смањује се доза пропофола, а повећава анксиолиза, аналгезија и амнезија пацијента. Полувреме елиминације пропофола у плазми је од 1-4 минута, почетак седативног дејства између 30 и 60 секунди са пиком у 90 секунди. Уобичајена техника примене пропофола за колоноскопске прегледе, је мануелна, интравенском титрацијом (MT). Због мале терапијске ширине тешко је одржавати стабилан ниво дубоке седације без повећаног ризика од кардио-респираторних компликација и других нежељених догађаја везаних за седацију, као што су кашаљ и штучање.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије се огледа у бољој процени ефикасности и безбедности технике балансиране примене пропофола у дубокој седацији током дијагностичке колоноскопије. Утврђивањем оптималног распона концентрације пропофола техником TCI омогућиће се стандардизације ове технике и поставити основа за израду водича добре праксе у овој области. Резултати истраживања ће такође омогућити боље планирање потрошње лекова и утврђивање дневног капацитета амбуланте за колоноскопске прегледе у дубокој седацији

Циљ ове студије је упоређење нежељених ефеката две технике примене пропофола током дијагностичке колоноскопије у дубокој седацији: интравенске мануелне титрације (МТ) у односу на циљано контролисану инфузију (ТСИ).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Међу различитим техникама примене пропофола које су до сада биле коришћене, циљано контролисана инфузија (ТСИ) је једна од најпрецизнијих. Базични принцип рада је да анестезиолог поставља и мења „циљану“ концентрацију пропофола у плазми (Ср) или мозгу (Се) на основу клиничке опсервације, а према задатом нивоу седације. Брзина инфузије се одређује аутоматски, према валидираном Маршовом и Шнидеровом, (Marsh's; Schneider's) моделу за пропофол. Променом брзине инфузије у сталним временским интервалима омогућава се стабилна циљна концентрација лека у равнотежном стању.

Резултати студија дизајнираних до сада, са циљем да оптимизују анестезиолошки метод седације за дијагностичку колоноскопију у амбулантним условима су били различити, односно није са сигурношћу утврђен оптимални метод примене пропофола. Мали број досадашњих студија се директно бави балансираном применом пропофола и таргет циљаном инфузијом током дубоке седације. Ова чињеница пружа могућност за нове студије и практичну примену њихових резултата.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Клиничка, опсервациона, аналитичка, проспективна кохортна студија.

2.7.2. Популација која се истражује:

Теза ће бити рађена у периоду од 6 месеци у Поликлиници Клиничког центра Србије, у две сале за колоноскопију. Према клиничком протоколу, пацијенти ће пре уласка у студију дати свој писмени пристанак.

У студију су укључени:

- пацијенти оба пола, 18-65 година старости, телесне масе 50-120 kg, класификованих у групу I или II према Америчком удружењу анестезиолога (American Society of

Anesthesiologists - ASA), а који су планирани за дијагностичку колоноскопију у амбулантним условима у дубокој седацији,

-пацијенти код којих је индикација за колоноскопију била: скрининг за колоректални канцер, дијареја, опстипација и крварење,

- сви пацијенти код којих је досегнута база цекума и мапирана илеоцекална валвула, тј. урађена дијагностичка колоноскопија.

Следећи пацијенти не улазе у студију:

-са анамнезом алергије на примењиване лекове, са претходним проблемима током анестезије и седације, стридором, хркањем или слип апнеом у анамнези, са деформацијом врата и Малампати (Mallampati) класификацијом III или IV, (9), пацијенти са неуропсихијатријским, кардиолошким, респираторним или реналним обољењем.

- пацијенти са запаљенским обољењем црева и ресекцијом колона.

2.7.3. Узорковање:

У студијске кохорте ће ући сви пацијенти који на месту истраживања буду током периода истраживања подвргнути једном или другом методу дозирања пропофола према одлуци анестезиолога који пацијента уводи у дубоку седацију: болусна интравенска примена (MT) или циљано контролисана инфузија (TCI). Узорак ће бити консекутивног карактера, без рандомизације.

2.7.4. Варијабле

Зависне варијабле у овој студији су: дужина трајања индукционог времена, дужина трајања дубљег нивоа седације, укупна дужина трајања седације, дужина трајања колоноскопије, време раног буђења-отварања очију, време опоравка, време отпуста, артеријски крвни притисак током и после седације, пулс током и после седације, број респирација у минути током и после седације, ниво седације и нежељени догађаји

Независне варијабле у овој студији су: метод примене пропофола (интравенска мануелна титрација (MT) или циљано контролисана инфузија (TCI) и укупна примењена доза пропофола.

Збуњујуће варијабле у овој студији су: старост и пол пацијента, коморбидитети, конкомитантна терапија и навике.

Методe мерења варијабли су:

- трајање процедуре и време до опоравка и отпуста пацијента (мери се у минутима)
- дужина трајања индукционог времена у минутима (време од почетка седације до дубоке седације MOAA/S =2);
- дужина трајања дубљег нивоа седације у минутима (време од почетка давања пропофола до завршетка дијагностичке колоноскопије тј.прекидања давања лека);
- укупна дужина трајања седације у минутима (време од почетка седације до MOAA/S =4);
- дужина трајања колоноскопије у минутима (време од почетка колоноскопије до маркирања илеоцекалне валвуле),
- време раног буђења-отварања очију у минутима (време од престанка давања пропофола тј. завршетка колоноскопије до MOAA/S =4);
- време опоравка у минутима, од завршетка колоноскопије до скорa 10 према Алдрет (Aldrete) скору за опоравак и време отпуста, од завршетка колоноскопије до скорa 10 према Модификованом скору за отпуст .
- систолна (STA) и дијастолна артеријска тензија (DTA) и средња артеријска тензија (MAP) мерена аутоматски помоћу пацијент монитора (Mec-1000, Mindray).
- помоћу пулс оксиметра (Drager, Oxiras) аутоматски се мери пулс (P) и кисеонична сатурација крви (SaO2).
- мониторинг броја респирација врши се визуелном инспекцијом и палпацијом екскурзија грудног коша (BR).
- ниво седације прати се Модификованом скалом за објективну процену будности/седације (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation -MOAA/S). Пацијенти који не одговарају на позив и са губитком корнеалног рефлекса су у дубокој седацији (MOAA/S=2).
- постојање хипотензије (пад средњег артеријског притиска (MAP) < 60 mmHg),
- постојање хипертензије (MAP>115 mmHg) и брадикардије(успорење пулса (P) <45 откуцаја у минути),
- хипоксемија (пад кисеоничне сатурације крви испод 92% дуже од 30 секунди)

- апнеа (престанак дисања)
- остала нежељена дејства везана за седацију (кашаљ, штуцање).
- примена следећих маневара: подизање вилице, повећање протока кисеоника, пласирање орофарингеалног ервеја, вентилација амбу балоном и ендотрахеална интубација.
- Пацијенти МТ групе добијају пропофол (Diprivan, Astra-Zeneca, Stocholm, Sweden 20 mg / ml) мануелно интравенски у болус дози од 0,5 – 1 mg/kg , а затим титрацијом по 10 - 20 mg одржава се дубоки ниво седације ;
- ТЦИ група прима пропофол са ТЦИ пумпом (Alaris PK, Cardinal Helth), према Шнидеровом (Schnider's) фармакокинетичком моделу са циљаном концентрацијом у мозгу (C_e) = 2.5 µg/ml. Циљана концентрација пропофола се повећава или смањује за 0,5-1 µg/ml до нивоа дубоке седације, који се прати Модификованом скалом за објективну процену будности/седације (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation -MOAA/S).
- укупна доза пропофола у мг по пацијенту.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун величине узорка је направљен на два независна узорка са подједнаким бројем пацијената у свакој групи (1:1). Вероватноћа типа 1 статистичке грешке (alfa) је постављена до 0,05, а моћ студије до 80%. Величина узорка је израчуната из посматране разлике у времену протеклом до отварања ока после таргет контролисана версус мануелно контролисана инфузије пропофолом у студији Пасота и сарадника (4.6 +/- 2.0 min vs. 6.8 +/- 2.5 min), и на основу Студентовог Т-теста, помоћу G пауер софтвера, верзијом 3.0.10. Минималан број пацијената неопходан за откривање значајне разлике међу групама је 45 пацијената по групи.

2.7.6. Статистичка обрада података

Нумеричке променљиве ће бити описане мерама централне тенденције (средње) и мерама статистичке дисперзије (стандардна девијација). Категоријске варијабле су описане процентима, Студентов Т- тест ће се користити за поређење студијских група после потврде нормалних дистрибуција података у оквиру групе. Пирсонов хи-квадрат

(χ^2) тест ће се користити за тестирање разлике у категоријским варијаблама међу студијским групама. Разлике ће се сматрати значајним уколико је вероватноћа нулте хипотезе мања од 0,05. Сви прорачуни ће бити изведени помоћу софтвера SPSS, верзија 20.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да резултати студије укажу да је остваривање дубоке седације пацијената који се подвргавају тоталној колоноскопији методом циљно контролисане инфузије пропофола (ТСИ) праћено мањом учесталošћу нежељених дејстава него ако се исти ефекат постиже методом мануелне интравенске титрације пропофола (МТ). Такође се очекује да студија покаже да је укупна примењена доза пропофола значајно већа код МТ него код ТСИ методе примене.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Све је веће интересовање за седацију балансираном применом пропофола током колоноскопије у амбулантним условима. Пропофол је потентан анестетик са малом терапијском ширином а неправилним интравенским давањем повећава се ризик од кардиоваскуларних и респираторних компликација. Ова теза је проспективна кохортна студија на пацијентима дубоко седираним једном од две методе интравенске примене пропофола, уз претходно интравенско давање малих доза мидазолама и фентанила. Једна метода примене је мануелна титрација доза (МТ), а друга циљно контролисана инфузија (ТСИ). У студији ће се пратити хемодинамска, респираторна и остала нежељена дејства везана за седацију, током и после колоноскопије.

Очекује се да ће се упоредном анализом хемодинамских и респираторних параметара (брзина пулса, средња вредност артеријског притиска, степен сатурације, број респирација током и после колоноскопије), појаве кашља и штуцања током колоноскопије, као и муке, гађења и повраћања после колоноскопије, установити мања учесталост нежељених догађаја у ТСИ групи. У обе групе се очекује достизање дубоке седације. Потрошња пропофола ће вероватно бити мања у ТСИ групи.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације Комисија предлаже доц. др Татјану Вуловић, специјалисту анестезиологије са реанимацијом. Доцент др Татјана Вуловић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторске дисертације у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови доц. др Татјане Вуловић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Vulović T, Đorđević G. Principles of reanimation in managing thoracic injuries. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65:319-323.
2. Vulović T, Đorđević G. Tension pneumothorax in intensive care units. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65:245-248.
3. Stanić B, Vulović T, Stamenović D, Đorđević G. Use of Marlex mesh with methylmethacrylate to repair large full-thickness defects after subtotal sternectomy caused by chondroma. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65:175-177.
4. Stanić B, Vulović T, Novaković M, Ristanović A, Stamenović D, Cvijanović V, Stepić N, Đorđević G. Radical resection of giant chondrosarcoma of the anterior chest wall. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65:64-68.
5. Stanić V, Vulović T, Stamenović D. The use of a Marlex mesh with methylmethacrylate to repair large full-thickness defects after subtotal sternectomy caused by chondroma. *J BUON* 2007; 12: 555-555.
6. Vulović T, Đorđević G. Patofiziologija inhalacionih povreda pluća. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64:145-150.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник;
2. **проф. др Соња Вучковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија, члан;
3. **проф. др Драган Томић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, гастроентерологија и хепатологија, члан.

Закључак и предлог комисије

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, др мед. Вера Вучићевић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

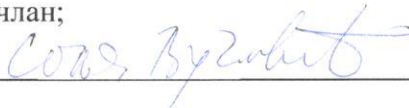
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др мед. Вере Вучићевић, под измењеним називом **“Метод примене пропофола и нежељени ефекти дубоке седације током дијагностичке колоноскопије“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник;



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



3. проф. др Драган Томић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, гастроентерологија и хепатологија, члан.



У Крагујевцу, 15.03.2017.