

Оцену готове докторске дисертације
доставља,

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ**

На 74. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране (МФ ВМА УО) у Београду, одржаној 31.10.2019. године, Одлуком 20/74 одређени смо у Комисију за оцену готове докторске дисертације *vs* дипл. фарм. спец. Зорице Цветковић из Војне апотеке „Славија“ , под насловом:

„КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА И ТРОШКОВИ ЛЕЧЕЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА СТАРИЈЕ ЖИВОТНЕ ДОБИ“.

Након темељног проучавања докторске дисертације и увидом у стручни и научно-истраживачки рад докторанда, комисија у саставу: *vs* проф. др Силва Добрић (Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду), *vs* доц. др. Анета Перић (Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду) и проф. др. Сандра Везмар Ковачевић (Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет), подноси Наставно-научном већу МФ ВМА УО следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторски рад *vs* дипл. фарм. спец. Зорице Цветковић написан је на 117 страна текста и подељен на следећа поглавља: УВОД (21 страна), РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ (1 страна), ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (1 страна), МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ (5 страна), РЕЗУЛТАТИ (37 страна), ДИСКУСИЈА (18 страна), ЗАКЉУЧАК (1 страна), ЛИТЕРАТУРА (15 страна) и ПРИЛОЗИ (18 страна). Увод је илустрован са 5 табела, резултати са 3 графикона и 36 табела. У оквиру рада приказано је 8 прилога, од којих прилог број 7 садржи 1 табелу, а прилог 8 садржи 13 табела. У дисертацији су цитирани подаци из 205 референци. Рад по структури има све елементе докторске дисертације.

Истраживање спроведено у оквиру ове докторске дисертације припада областима фармакоепидемиологије и фармакоэкономије и односи се на испитивање лек-лек интеракција, неодговарајућег прописивања лекова и анализу трошкова лечења пацијената старије животне доби.

2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У поглављу УВОД кандидаткиња даје приказ досадашњих сазнања о лек-лек интеракцијама, неодговарајућем прописивању лекова и трошковима терапије пацијената старије животне доби.

Познато је да савремену фармакотерапију карактерише све већа заступљеност лекова готово у свим сферама живота човека, због чега се последњих година предузимају бројне мере како би се осигурала њихова безбедна примена. Према подацима из литературе, сваке године, у просеку, 5-10% особа буде примљено на болничко лечење због нежељених реакција на лек (НРЛ), а код исто толико хоспитализованих пацијената региструју се озбиљни нежељени ефекти укључујући и смртни исход. Поред тога, НРЛ утичу и на квалитет живота, смањују поверење болесника у лекаре, код многих болесника доводе до ређе коришћења ефикасних лекова, а често личе и на симптоме појединих болести што компликује дијагностику, успорава излечење и, коначно, повећава трошкове лечења.

Испољавање НРЛ стоји у позитивној корелацији са бројем истовремено узетих лекова, због чега се интеракције лекова сматрају једним од главних генератора њиховог настанка.

Клинички значајне лек-лек интеракције (кзЛЛИ) су оне чије последице (промена терапијске ефикасности и/или токсичности лека) захтевају праћење исхода интеракције, корекцију дозирања или чак примену одређених терапијских интервенција, због чега се препоручује избегавање истовремене примене лекова који улазе у такве интеракције или, ако се ипак морају применити истовремено, пажљиво праћење стања пацијента. У литератури се у кзЛЛИ значајне интеракције најчешће убрајају оне које за последицу имају умерена до озбиљна нежељена дејства.

Неодговарајуће прописивање лекова односи се на лекове које одређени пацијент, с обзиром на присутне коморбидитете, не би смео да узме или који, ако не постоји одговарајућа безбеднија терапијска опција, захтевају пажљиво праћење стања пацијента, што је, свакако, скопчано са повећаним трошковима лечења. Постоји више критеријума за процену неодговарајућег прописивања лекова пацијентима старије животне доби. Данас се све више користе тзв. STOPP/START критеријуми (енг. *Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*). STOPP критеријуми односе се на лекове, разврстане према системима органа на које делују, које не би требало примењивати код старијих особа у одређеним ситуацијама, док START критеријуми садрже лекове чију би

примену требало размотрити код старијих особа уколико не постоје контраиндикације за то.

Иако је проблем интеракција лекова одавно препознат као фактор који може негативно да утиче на исход лечења код старијих пацијената, још увек није до краја разјашњено који је то број истовремено узетих лекова, односно број коморбидитета који доводи до појаве клинички значајних интеракција, да ли њихово испољавање зависи од година живота унутар те популације пацијената и у којој мери неодговарајуће прописани лекови према STOPP критеријумима учествују у њиховом испољавању. Такође, недостају подаци о трошковима проузрокованим испољавањем клинички значајних интеракција, односно уштедама које би се могле остварити њиховим благовременим спречавањем, односно избегавањем.

Због тога је кандидаткиња поставила следеће хипотезе истраживања:

1. Појава клинички значајних интеракција стоји у позитивној корелацији са бројем истовремено прописаних лекова, бројем присутних коморбидитета, животном доби пацијената, прописивањем потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима, и повећава укупне трошкове лечења.
2. Корекција терапије, у смислу замене лекова који могу да доведу до озбиљних интеракција, лековима који не доводе до клинички значајних интеракција, смањиће број потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима, као и укупне трошкове лечења.

За проверу ових хипотеза, постављени су следећи циљеви истраживања:

Код пацијената старијих од 65 година који се амбулантно лече:

1. утврдити који су лекови прописани на рецепт (у складу са анатомско-терапијско-хемијском класификацијом - АТЦ група), у којој количини, за коју индикацију и којим старосним подгрупама у овој популацији;
2. утврдити који прописани лекови могу довести до испољавања клинички значајних интеракција употребом *Drug Interaction Checker-a*;
3. утврдити заступљеност потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима међу прописаним лековима;
4. утврдити постојање корелације између појаве клинички значајних интеракција и:
 - а. броја истовремено узетих лекова,
 - б. броја коморбидитета,
 - в. старости пацијента,

- г. броја потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима међу прописаним лековима, појединачно и у комбинацији;
5. пратити и анализирати прихваћеност предложених измена терапије од стране лекара;
 6. израчунати укупне трошкове лечења код пацијената са идентификованим кзЛЛИ и упоредити их са трошковима лечења пацијената без могућности појаве кзЛЛИ;
 7. израчунати укупне трошкове лечења после замене лекова који могу да изазову кзЛЛИ одговарајућим, безбеднијим лековима и упоредити их са трошковима лечења пре спроведене интервенције.

У поглављу МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ кандидаткиња је јасно и детаљно представила дизајн и методологију истраживања. Студија је дизајнирана и спроведена као фармакоепидемиолошка, ретроспективно-проспективна, кохортна студија одобрена од стране Етичког комитета Војномедицинске академије. У истраживање су били укључени пацијенти старије животне доби (≥ 65 година), лечени амбулантно у Центру војномедицинских установа (ЦВМУ) Београд, којима је на рецепт прописано два или више лекова. Временски период праћења пацијената трајао је годину дана (шест месеци ретроспективно и шест месеци проспективно). У студију је било укључено 250 пацијената, а сваки испитаник укључен у студију потписао је информисани пристанак. У студију нису били укључени пацијенти са деменцијом и душевним обољењима, пацијенти са карциномом, као ни они који су у току три месеца пре почетка студије имали неко акутно обољење. Пацијенти који су потписали сагласност за учествовање у истраживању анкетирани су од стране здравственог радника (фармацеута или лекара) у вези са препорученом терапијом при укључењу у студију (прва анкета) и након шестомесечног, проспективног, опсервационог периода (друга анкета).

Лекови прописани за сваког појединог пацијента, укљученог у истраживање проверавани су на могуће интеракције лекова помоћу софтвера *Drug Interaction Checker* који се редовно ажурира, и који је слободно доступан на сајту: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. У њему су интеракције сврстане у три групе: А) озбиљне (захтевају промену лека; ризик од могућих нежељених ефеката надвладава корист од такве терапије), Б) умерене (захтевају пажљиво праћење пацијента) и Ц) минималне (нису од значаја). Интеракције из категорија А и Б сматрају се клинички значајним и оне су узета у даља разматрања.

На основу могућег присуства клинички значајних интеракција пацијенти су били подељени у две групе, упарене по полу:

1. Група I - присутна бар једна клинички значајна интеракција (групе А и Б),
2. Група II - без присуства клинички значајних интеракција (или интеракције групе Ц).

Неадекватност прописаних лекова процењивана је на основу напред наведених STOPP критеријума, и то применом скраћене верзије која обухвата првенствено лекове који се користе у ванболничкој пракси.

У обе групе пацијената спроведена је анализа укупних трошкова терапије, узимајући у обзир и трошкове настале услед потенцијалних компликација изазваних лековима, за период пре спровођења прве анкете (ретроспективна студија), а потом после шестомесечног проспективног праћења, када је пацијентима студијске групе извршена промена терапије (замена лекова који ступају у клинички значајне интеракције одговарајућом, безбеднијом алтернативом или корекција дозе). Приликом израчунавања трошкова узети су у обзир директни медицински трошкови (трошкови прописаних лекова у посматраном периоду, трошкови лекарских прегледа укључујући евентуалне интервенције службе хитне помоћи и/или хоспитализације), а исти су изражени као месечни трошак по пацијенту (валута: динар/еуро/долар).

У статистичкој обради података коришћен је софтвер SPSS Statistics (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) верзија 22 и Microsoft Excel® 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Нормалност расподеле континуалних (непрекидних) варијабли проверена је применом Колмогоров-Смирнов теста. Анализирани параметри су међусобно упоређивани применом неког од адекватних непараметарских тестова (Ман-Витни, Вилкоксон тест). За процену разлика у дистрибуцији фреквенција између група коришћен је Хи-квадрат тест или Фишеров тест, а за процену разлика у процентима између анкета коришћен је т-тест пропорција. Значајност утицаја фактора ризика (број лекова, број коморбидитета, старост испитаника, итд) на појаву клинички значајних интеракција процењивана је помоћу логистичке регресионе анализе (количник вероватноће-OR; 95% интервал поверења-CI) и Алтмановог теста, а значајност њихових корелација применом Спермановог коефицијента корелације. Подаци су приказани табеларно и графички, разлике су сматране статистички значајним ако је $p < 0,05$.

У поглављу РЕЗУЛТАТИ, обрађени подаци приказани су табеларно и графички, посложени у логичне целине, што олакшава праћење великог броја разматраних параметара.

У наставку су наведени најважнији резултати овог истраживања:

1. Укупан број прописаних лекова, број спонтано пријављених нежељених реакција на лекове, број неодговарајуће прописаних лекова, укупни просечни месечни трошак, као и просечни месечни трошак по пацијенту је био значајно већи у групи пацијената са идентификованим кзЛЛИ у односу на групу пацијената без кзЛЛИ.
2. Постојала је статистички значајна корелација између броја потенцијалних кзЛЛИ и броја истовремено узетих лекова, броја коморбидитета и броја потенцијално неодговарајућих лекова према STOPP критеријумима, али није установљена статистички значајна корелација између кзЛЛИ и старости пацијената. Обрадом података из обе анкете (пре и после предлога измене терапије), применом логистичке регресионе анализе, показано је да пацијенти са већим бројем коморбидитета, хипертензијом, ангином пекторис, срчаном инсуфицијенцијом, дијабетес мелитусом типа 1 и типа 2, одређеним неуротским поремећајима и гихтом имају већу вероватноћу да буду изложени кзЛЛИ.
3. Када је у питању прописана терапија, статистички значајан утицај на појаву кзЛЛИ имали су број лекова, као и лекови из следећих фармакотерапијских група (према анатомско-терапијско-хемијској (АТЦ) класификацији): група А - лекови за лечење болести дигестивног система и метаболизма; група В - лекови који делују на крв и крвотворне органе, група С - лекови који делују на кардиоваскуларни систем, група М - лекови за лечење мишићно-костног система и група R - лекови за лечење болести респираторног система.
4. У свим старосним категоријама (пацијенти старости од 65-74 године, пацијенти старости од 75-84 година и пацијенти ≥ 85 година) највише је било пацијената са умереним кзЛЛИ (група Б интеракција) фармакодинамског механизма настанка. Старосна категорија са највећом фреквенцијом потенцијално озбиљних кзЛЛИ је била она од 65-74 године.
5. Три најчешћа лека која су учествовала у озбиљним кзЛЛИ била су: ацетилсалицилна киселина, алопуринол и дигоксин.
6. Након предлога измене терапије дошло је незнатног смањења броја озбиљних кзЛЛИ, и незнатног пораста умерених кзЛЛИ, али није утврђена статистички значајна разлика у укупног броју кзЛЛИ у односу на стање пре извршене корекције

терапије. Међутим, после спроведене измене терапије, у групи пацијената са кзЛЛИ дошло је до статистички значајног смањења преваленције НРЛ.

7. Утврђено је да је 27,91% неодговарајуће прописаних лекова истовремено учествовало у 18,32% потенцијалних кзЛЛИ.
8. Корекција терапије није утицала на број неодговарајуће прописаних лекова.
9. Код пацијената са кзЛЛИ, након предлога измене терапије, дошло је до статистички значајног смањења просечног трошка хоспитализације и ангажовања службе хитне помоћи, мада није утврђена и статистички значајна разлика у укупном просечном месечном трошку по пацијенту.
10. Утврђено је да је код 59,68% пацијената препорука о измени терапије добила сагласност лекара, што указује на потребу за даљим унапређењем сарадње између лекара и фармацеута на примарном нивоу здравствене заштите.

3. ОЦЕНА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

У поглављу ДИСКУСИЈА кандидаткиња садржајно и критички сагледава добијене резултате у светлу постојећих сазнања добијених прегледом литературе и резултата других студија које су се бавиле испитивањем лек-лек интеракција, неодговарајућим прописивањем лекова и трошковима лечења код пацијената старије животне доби. Начин на који је дискусија написана говори о томе да кандидаткиња влада материјом из области којој припада тема докторског рада. Упркос малобројности студија које су испитивале утицај предлога измене терапије на кзЛЛИ, НРЛ, потенцијално неодговарајуће прописивање лекова и трошкове лечења пацијената старије животне доби, кандидаткиња је успела да изврши детаљну упоредну анализу резултата свог истраживања и резултата истраживања других аутора и логички објасни и сличности и разлике између њих. Док је у већини ранијих студија утицај измене терапије због неодговарајуће прописаних лекова или кзЛЛИ сагледаван теоријски, на основу израчунавања трошкова лечења пре и после изостављања/замене неодговарајућих лекова, не узимајући у обзир и друге трошкове, као ни могућност увођења у терапију потпуно нових лекова, због новонасталих коморбидитета, али ни неприхватање предложене измене терапије од стране ординирајућег лекара, дотле ово истраживање представља реалну ситуацију, због чега су добијени резултати и веродостојнији и поузданији.

Као посебно важан резултат из овог истраживања треба истаћи значајно учешће неодговарајуће прописаних лекова у кзЛЛИ што има практичне импликације на

могућност побољшања безбедности фармакотерапије инзистирањем на стриктном придржавању STOPP критеријума приликом индивидуализације терапије старијим особама. Осим тога, идентификовани фактори ризика од стране пацијента, као и они од стране лека, додатно могу помоћи у оптимизацији фармакотерапије код ове изузетно вулнерабилне популације пацијената.

4. ОБЈАВЉЕНИ РАДОВИ ИЗ ОВЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

А. Радови у целости (M22)

Zorica Cvetković, Aneta Perić, Silva Dobrić. Potentially Innapropriate Prescribing and Potential Clinically Significant Drug-Drug Interactions in Older Outpatients: Is There Any Association? *Medicina* 2019; 55(7), pii: E332, doi: 10.3390/medicina55070332. (IF=1,467).

Б. Радови у изводу (M64)

Зорица Цветковић, Анета Перић, Силва Добрић. Потенцијално неодговарајуће прописивање и потенцијално клинички значајне интеракције лекова код старијих пацијента. У: Витомир Ђупић, Силва Добрић, уредници. Књига кратких садржаја 14. Конгреса фармаколога Србије и 4. Конгреса клиничке фармакологије Србије, Нови Сад 18-21. септембар 2019; Београд: Српско фармаколошко друштво, 2019.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Кандидаткиња, вс дипл. фарм. спец. Зорица Цветковић испуњава све услове дефинисане чланом 9. Правилника о пријави, изради и одбрани докторске дисертације и промоцији доктора наука. Докторска дисертација под називом „**КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА И ТРОШКОВИ ЛЕЧЕЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА СТАРИЈЕ ЖИВОТНЕ ДОБИ**“ представља оригиналан и савремен научни рад из области фармакоепидемиологије и фармакоекономије. Истраживање је спроведено по свим начелима научно-истраживачког рада. Теза је написана јасно, систематично и целовито. Добијени резултати представљају значајан допринос знањима о клинички значајним лек-лек интеракцијама, неодговарајућем прописивању лекова и анализи трошкова лечења код пацијената старије животне доби. Квалитет овог докторског рада, потврђен је и објављивањем дела резултата из спроведеног истраживања у истакнутом међународном часопису.

На основу изнетог, чанови Комисије једногласно закључују да докторска дисертација вс дипл. фарм. спец. Зорице Цветковић испуњава све предвиђене

критеријуме које академска пракса захтева, и као таква представља значајан допринос проучавању дате проблематике. Будући да кандидат испуњава све законом предвиђене услове за одбрану докторске дисертације, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду да овај рад прихвати као завршену докторску дисертацију и омогући њену јавну одбрану.

У Београду,
23.12.2019. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:



ВС проф. др Силва Добрић, председник



ВС доц. др Анета Перић, члан



Проф. др Сандра Везмар Ковачевић, члан