



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-03-708/29 од 08.10.2020. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Анице Ранковић** под називом:

„ Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима “

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

1. **Проф. др Горан Михајловић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, председник;
2. **Проф. др Зоран Тодоровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за уже научне области *Фармакологија, Клиничка фармација и токсикологија*, члан;
3. **Проф. др Марко Фолић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Аница Ранковић** 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

Аница Ранковић, рођена 13.04.1985. године из Крупња, где је завршила основну и средњу школу. Фармацеутски факултет Универзитета у Београду завршила је 2010. године. Специјалистичке студије из клиничке фармације на Фармацеутском факултету у Београду завршила је 2018. године, чиме стиче звање специјалиста клиничке фармације. Студент је треће године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија. Од 2012. године запослена је на Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „ Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима “

Предмет: Откривање фактора ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима , анализа фактора ризика и мере које се могу применити да би се њихова учесталост смањила.

Хипотезе:

1. Већи број прописаних лекова је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са великим психијатријским поремећајима.

2. Већи број различитих терапијских група лекова по АТЦ класификацији је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са великим психијатријским поремећајима

3. Болесници са шизофренијом су изложени већем броју потенцијалних интеракција између лекова у односу на пацијенте са биполарним поремећајем и депресијом.

4. Број дијагноза пацијента је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената великим психијатријским поремећајима

5. Трајање хоспитализације је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената великим психијатријским поремећајима

6. Одређени витални и лабораторијски параметри могу представљати фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената великим психијатријским поремећајима

7. Године старости пацијента су фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената великим психијатријским поремећајима

8. Пушење је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената великим психијатријским поремећајима

9. Конзумирање алкохола је фактор ризика за настанак непожељних интеракција лекова код пацијената великим психијатријским поремећајима

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, **Аница Ранковић**, је објавила рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. Ranković A, Janković S. Problems with the Administration of Antipsychotic Drugs in Depot Formulations in the Treatment of Schizophrenia. Acta facultatis medicae Naissensis 2018;35(1):65-72. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Код пацијената са менталним болестима често су присутна и друга хронична стања попут кардиоваскуларне болести, дијабетеса, гојазности, астме, епилепсије и малигних болести. Из тог разлога, многи пацијенти са психијатријским поремећајима користе више лекова. Како се повећава број лекова пацијента, повећава се и могућност нежељених реакција на лекове, нарочито оне настале услед интеракције лекова. Инциденција клинички значајних интеракција између лекова код пацијената на болничком лечењу креће се од 27,8 до 51,4%. Старост, коришћење већег броја лекова у терапији, пол, коморбидитети наводе се као најчешћи фактори ризика за интеракције лекова код психијатријских пацијената.

2.5. Значај и циљ истраживања

Допринос овакве студије огледа се у томе што би се утврдили фактори ризика као и њихова корелација са интеракцијама лекова, и као такви имплементирали у свакодневну праксу чиме би се смањио број потенцијалних интеракција лекова. Специфични циљеви истраживања су следећи:

1. Утврдити најчешће потенцијалне интеракције између лекова код болесника са великим психијатријским поремећајима
2. Истражити који пацијенти са великим психијатријским поремећајима су изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова у односу на дијагнозу
3. Испитати факторе који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У поређењу са одељењима друге клиничке специјалности, мало студија се бавило клиничким интеракцијама на психијатријским одељењима нарочито у Србији.

Истраживањем спроведеном у Енглеској утврђено је да је 20% пацијената имало интеракције лекова мењајући метаболизам ензима CYP2D6 и CYP3A4. Истраживање спроведено у Бразилу код психијатријских пацијената у примарној пракси, интеракције лекова имало је 58,4%, док су као фактори ризика истакнути старост и број лекова. Истраживање спроведено у Пакистану показало је за су број лекова, дужина хоститализације и године пацијената фактори ризика за интеракције између лекова код пацијената са психијатријским поремећајима. До сличног закључка дошло се истраживањем у Саудијској Арабији, где је показано да старост и већи број преписаних лекова утиче на присуство интеракција лекова.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање представља фармакоепидемиолошку, академску, неспонзорисану, неинтервенцијску, кохортну студију.

2.7.2. Популација која се истражује

У студију ће бити укључени пацијенти који се лече у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду. Пацијенти који се укључују у студију биће распоређен у три групе у односу на дијагнозу према МКБ-10 класификацији: Схизофренија (F 20.0-20.9), Биполарни поремећај (F 31.0-31.9) и Депресија (F 33.0-33.9) Након тога, само испитаници који задовољавају све укључујуће критеријуме ће бити укључени у студију, док ће испуњавање макар једног од искључујућих критеријума бити услов за њихово искључивање из студије. Укључујући критеријуми су следећи: пацијенти лечени бар 48 сати у Клиници, старији од 18 година и пацијенти који имају најмање два преписана лека. Искључујући критеријуми су: особе млађе од 18 година, труднице, одбијање учешћа у студији.

2.7.3. Узорковање

У истраживању су узети сви болесници који су били хоспитализовани у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду, према укључујућим и

искључујућим критеријумима у временском периоду од 24 месеца: од 01.10.2018. до 30.09.2020. године.

2.7.4. Варијабле

Зависна варијабла (исход) је број потенцијалних интеракција између лекова утврђених према критеријумима релевантних база података до сад утврђених интеракција (Lexicomp®, Epocrates® и Medscape®).

Независне варијабле:

1) број прописаних лекова 2) број различитих АТС група лекова које су пацијенту прописане 3) број дијагноза 4) трајање хоспитализације

Збуњујуће варијабле:

1) године, 2) пол, 3) вредности лабораторијских параметара пацијента (уреа, број леукоцита, еритроцита, број тромбоцита, хемоглобин, калијум, натријум, гликемија, аспартат-аминотрасфераза (AST) аланин- аминотрансфераза (ALT), укупни билирубин, креатинин, С-реактивни протеин (CRP) ,протеини, холестерол, триглицериди) 6) придружени коморбидитети и стања.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

На основу жељене снаге студије од најмање 80%, вероватноће статистичке грешке првог типа од 5%, и очекиване разлике у учесталости категоријских варијабли које карактеришу пацијенте (прописивање антиаритмика или антиепилептика) од 20% ($p_1 = 0.2$, $p_2 = 0.4$) према резултатима студије Јанковића и сарадника из 2018. године, а користећи Хи-квадрат тест, потребна величина узорка је најмање 120 пацијената. За калкулацију величине узорка коришћен је програм Gpower 3.1.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада података вршиће се употребом SPSS програма, верзија 18. По екстракцији података прикупљених из медицинске документације и њиховом кодирању биће формиране табеле у статистичког програму, а затим извршена прво дескриптивна, а затим анализа повезаности варијабли. У дескриптивној анализи ће прво бити испитана нормалност расподеле вредности континуалних варијабли, а затим ће оне бити описане средњом вредношћу и стандардном девијацијом (у случају нормалне расподеле), односно медијаном и интерквartilним опсегом. Категоријске варијабле ће бити описане учесталостју и релативним бројевима. Анализа повезаности варијабли биће извршена коришћењем бинарне логистичке регресије (исходна варијабла би била појава клинички значајне интеракције, а независне и збуњујуће варијабле остали прикупљени подаци). На основу статистичке анализе биће утврђено постојање и јачина удружености појединих варијабли са појавом клинички значајних интеракција. Добијени резултати биће приказани графички и табеларно.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Студија ће утврдити факторе ризика за настанак клинички значајних интеракција лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима. Откривени фактори ризика ће послужити за дефинисање субпопулације пацијената са високим ризиком за настанак интеракција, као и за планирање увођења мониторинга за рано откривање интеракција.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

На основу резултата студије моћи ће да се предузму конкретне корективне мере за отклањање фактора ризика или ублажавање њиховог утицаја.

3. Предлог ментора

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

3.1 Компетентност ментора

Радови Проф. др Слободана Јанковића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Jankovic V, Jankovic SM, Folic M, Djordjevic Z. Predictors of antibiotic utilization among intensive care unit patients. *J Chemother.* 2020. doi: 10.1080/1120009X.2020.1720342.
2. Aleksic DZ, Jankovic SM, Mlosavljevic MN, Toncev GL, Miletic Drakulic SD, Stefanovic SM. Potential Drug-drug Interactions in Acute Ischemic Stroke Patients at the Neurological Intensive Care Unit. *Open Med (Wars).* 2019;14:813-826.
3. Stojadinovic D, Zivkovic Zaric R, Jankovic S, Lazic Z, Cekerevac I, Susa R. Risk factors for potential drug-drug interactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ir J Med Sci.* 2019. doi: 10.1007/s11845-019-02155-9.
4. Pejčić AV, Janković SM, Davidović G. Drug-drug interactions in patients with acute coronary syndrome across phases of treatment. *Intern Emerg Med.* 2018; doi: 10.1007/s11739-018-1994-8.
5. Pejčić A, Janković SM, Opančina V, Babić G, Milosavljević M. Drug-drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(1):49-59.
6. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2018;43:1-6.
7. Stefanović S, Janković SM, Novaković M, Milosavljević M, Folić M. Pharmacodynamics and common drug-drug interactions of the third-generation antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(2):153-159.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија

5. Научна област чланова комисије

4. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, председник;
5. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за уже научне области *Фармакологија, Клиничка фармација и токсикологија*, члан;
6. Проф. др Марко Фолић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, **Аница Ранковић**, 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.

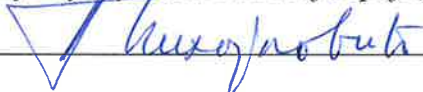
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Анице Ранковић**, под називом „**Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Горан Михајловић,

редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

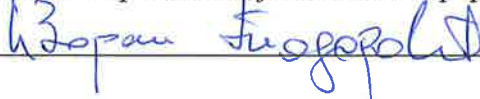
за ужу научну област *Психијатрија*, председник



Проф. др Зоран Тодоровић,

редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду

за уже научне области *Фармакологија, Клиничка фармација и токсикологија*, члан



Проф. др Марко Фолић,

редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

за ужу научну област *Клиничка фармација*, члан



У Крагујевцу, 28.10.2020. године