

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 25. 12. 2020	
Орг. јед.	Бројност
05	12900

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-830/17 од 18.11.2020. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата, **др Марије Лазаревић**, под називом: „Повезаност употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код болесника у примарној здравственој заштити“.

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

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. **Проф. др Елка Стефанова**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Неурологија, члан;
3. **Доц. др Олгица Михаљевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија, члан.

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

**ИЗВЕШТАЈ**

Кандидат Марија Лазаревић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и статутом Факултета за израду докторске дисертације.

**2.1. Кратка биографија кандидата**

Марија Лазаревић је рођена 18.08.1975. године у Лозници где је завршила основну школу и гимназију. Школовање наставља на Медицинском факултету у Београду, где затим завршава и специјализацију из опште медицине 2013. године. Посао начелика опште службе са хитном медицинском помоћи и кућном негом обављала је у Дому здравља у Малом Зворнику, а од 2017. године запослена је на месту шефа Здравствене станице Лешница у Дому здравља у Лозници. Докторске академске студије уписала је 2017. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје неуронауке. Усмени докторски испит положила је у јануару 2020. године са оценом 9 (девет). Од 2015. године до 2017. године члан је председништва подружнице Лозница Српског лекарског друштва, а од 2017. године спољашњи оцењивач здравствених установа Србије у оквиру Агенције за акредитацију здравствених установа Србије (АЗУС). Члан је Менса-е Србије (Међународно удружење високоизнадпросечно интелигентних особа) од 2012. године. Аутор је већег броја радова објављених у научним часописима и саопштених на медицинским конгресима. Одржала је више стручних састанака акредитованих од стране Здравственог савета Србије од 2015. године. Објавила је књигу уз области психологије 2019. године, а 2020. године и збирке прича и песама.

## 2.2. Наслов предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** Повезаност употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код болесника у примарној здравственој заштити.

**Предмет:** Испитивање повезаности благог когнитивног поремећаја, ниских концентрација витамина В12 у крви и употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 као и утврђивање секуларног тренда употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и учесталости појаве благог когнитивног поремећаја код пацијената у примарној здравственој заштити.

**Хипотезе:** Примарна хипотеза студије је да постоји повезаност благог когнитивног поремећаја, ниских концентрација витамина В12 у крви и употребе лекова који ремете метаболизам овог витамина код пацијената у примарној здравственој заштити.

Секундарне хипотезе судије су следеће:

1. постоји позитиван секуларни тренд употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 као и витамина В1 и фолне киселине и учесталости појаве благог когнитивног поремећаја у Србији;
2. постоји позитиван секуларни тренд учесталости појаве благог когнитивног поремећаја и мегалобластних, али не и сидеропенијских анемија у Србији;
3. најчешћи лекови су удружени са појавом благих когнитивних поремећаја код пацијената у примарној здравственој заштити су они за које се зна да могу да ремете метаболизам витамина В12;
4. обољења и стања која значајно ремете метаболизам нутритива потребних за одржавање нормалне хомеостазе нервног ткива значајно су удружена са благим когнитивним поремећајима код пацијената у примарној здравственој заштити;
5. апсолутни и релативни ризик изложености лековима је мањи од ризика придружених болести и стања за истовремено присуство благих когнитивних поремећаја код пацијената у примарној здравственој заштити.

## 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавила један рад у целини, као први аутор, у часопису категорије М51, који је индексан у међународним базама часописа, чиме је испунила услов за пријаву теме докторске дисертације:

1. Lazarević MŽ. Anksioznost kod zdravstvenih radnika u vreme pandemije COVID-19. MedČas 2020; 54(1):14-17. (<https://doi.org/10.5937/mckg54-27871>). **M51**

## 2.4. Преглед стања у пољу истраживања

Последњих година повећена је потреба за бригом здравствених радника, медицинских, социјалних и других државних институција у раном дијагностиковању, превенцији, лечењу и неговању болесника оболелих од деменција, услед пораста броја новооболелих пацијената. Ови пацијенти често нису, у каснијим фазама болести способни за самосталан живот, јер је њихова функционалност угрожена симптомима до којих доводи деменција.

С друге стране, услови савременог начина живота узрокују све веће оболевање од дијабетеса, а тиме се повећава и потреба за коришћењем бигванидина (метформина)

као првог лека избора у терапији ове болести, а који доводи до смањења нивоа витамина В12 у организму. Осим метформина, све је учесталија употреба и других лекова који ремете метаболизам цијанкобаламина. Акцент на дијагностиковању и лечењу гастритиса узрокованог присуством бактерије, *Helicobacter pylori*, условљава већу употребу лекова за њену ерадикацију као што су: инхибитори протонске пумпе, блокатори H2 рецептора, антациди и антибиотици, најчешће кларитромицин. Наведени лекови, при учесталој и дуготрајној употреби, ремете концентracију витамина В12 неопходног за правилно функционисање нервног система. Бројне студије такође показују повезаност недостатка витамина В12 са употребом антиконвулзива као што су: фенитоин, фенобарбитон, примидон, валпроична киселина и карбамазепин што условљава и повећање концентracије хомоцистеина.

Витамин В12 (цијанкобаламин) производе микроорганизми (*Propionibacterium freudenreichii* и *Pseudomonas denitrificans*). Главни извор овог витамина су намирнице животињског порекла. Недостатак витамина В12 поред хематолошких и гастроинтестиналних симптома, може да доведе до неуропсихијатријских поремећаја као што су: неуропатија, церебеларна атаксија, деменција и поремећаји расположења. Дефицит настаје као резултат недовољног уноса, неадекватне апсорпције или смањене искористљивости. Цијанкобаламин учествује у метаболизму аминокиселина, обнови мијелина и стварању ћелија коштане сржи. Услед његовог недостатка настаје дегенерација латералних и дорзалних колумни кичмене мождине са последичним неуропатијом. Когнитивну дисфункцију ових пацијената често прати и раздражљивост, депресивност, а у неким случајевима и њихова психотичност.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

### Значај студије

У случају да резултати потврде студијске хипотезе, то би представљало значајне доказе о патофизиолошким механизмима нежељених дејстава студијских лекова на когнитивне функције. Сем тога, резултати студије би квантификовали учешће појединачних лекова и лекова фармаколошких подргрупа, чиме би се прецизно одредила апсолутна и релативна магнитуда фармаколошког дејства у условима симултаног дејства више чинилаца. Према актуелним, доступним сазнањима, студије сличног дизајна нису до сада спровођене тако да би резултати овог истраживања били допринос новим сазнањима у области неуропсихијатрије и фармаковигиланце.

Практични значај позитивних резултата студије би се огледао у потреби мониторинга прописивања лекова и благих когнитивних поремећаја у општој лекарској пракси и, по потреби, одговарајућу измену фармакотерапије, било супституцију недостатка витамина В12 ради спречавања последица његовог релативног или апсолутног дефицита, било прописивањем алтернативних медикамената. Иницијална рационална одлука би била мера опреза при увођењу лекова који могу реметити метаболизам витамина В12 као и дозирању уз препоручену терапију витамином В12 и његовим аналозима.

Резултати ове студије би могли да буду допринос планирању и спровођењу даљих истраживања у овој области, циљаног дизајна, у области клиничке и експерименталне медицине и јавног здравља.

## Циљеви студије

Циљеви студије су утврди да ли постоји повезаност благог когнитивног поремећаја, ниских концентрација витамина В12 у крви и употребе лекова који ремете метаболизам овог витамина код пацијената у примарној здравственој заштити и да истражи више других аспеката о овој теми који су постављени као додатни циљеви. Истраживање планира да испита да ли у Србији постоји постоји позитиван секуларни тренд употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 као и витамина В1 и фолне киселине и учесталости појаве благог когнитивног поремећаја, мегалобластних и сидеропенијских анемија у Србији и колики је апсолутни и релативни ризик за истовремено присуство благих когнитивних поремећаја и изложености лековима код пацијената у примарној здравственој заштити.

## 2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Претрагом литературе прикупљене детаљним претраживањем биомедицинских база података „*Pubmed*“ и „*SCOPUS*“ помоћу следећих кључних речи „*dementia*“, „*vitamin B12*“, „*cyanocobalamin*“, „*mild cognitive impairment*“ и „*drugs*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа код нас, док је у свету још увек недовољан број студија које се баве овом темом.

Досадашња истраживања јесу утврдила постојање повезаности између примене појединих медикамената и дефицита витамин В12 али многе чињенице још увек нису довољно познате. У првом реду, потенцијални синергистички утицаји лекова и других штетних утицаја, потом прилагођена, асполутна магнитуда фармаколошког дејства као и тачна патогенетска веза релевантних молекуларних путева дејстава лекова различитих механизма, метаболизма витамина В12 и когнитивних поремећаја. Додатно, утицај евентуалне суплементације на побољшање здравственог статуса појединца и популације, захтева даље, циљано дизајниране, проспективне студије. Поједини од наведених аспеката су управо предмет предложене докторске дисертације.

## 2.7. Методе истраживања

### 2.7.1. Врста студије

Планирано је да се истраживање спроведе из два дела при чему је први део истраживања дизајниран као студија секуларног тренда прописивања лекова и обољевања на националном ниву док је други део дизајниран као студија случај-контрола. Први део истраживања тестира хипотезу о повезаности прописивања лекова који ремете метаболизам витамина и других нутрицијенаса који утичу на интегритет нервног ткива и, последично, појаву благог когнитивног поремећаја, примарно витамина В12, а додатно витамина В1, В6, фолне киселине те лекова за лечење сидеропенијске анемије, ретроспективним прикупљањем података из доступних публикованих извора на националном нивоу. Други део истраживања ће се спровести проспективним прикупљањем података у дизајну случај контрола, при чему ће случајеви бити болесници у примарној здравственој заштити код којих је скрининг тестом детектован благи когнитивни поремећај, који је потврђен неуролошким прегледом, док ће контрола бити упарени болесници без тог дефицита. Планирано је да се студија спроводи уз одобрење надлежног Етичког одбора.

Студија секуларног тренда представља анализу ретроспективно прикуљених података добијених из Здравствено статистичког годишњака Републике Србије Института за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут“, Београд, као и података о промету и потрошњи лекова Агенције за лекове и медицинска средства Србије – АЛИМС за територију Републике Србије, а за период од 2006. године до 2018. године или дуже.

### 2.7.2. Популација која се истражује

#### Секуларни тренд

У студији се анализира стопа оболевања од деменције код пацијената у служби опште медицине као и ниво употребе лекова који утичу на метаболизам витамина В12 на основу Дефинисане Дневне Дозе за 1000 становника на дан са територије Републике Србије у периоду од 2006. до 2018. године или дуже.

#### Случај контрола

Планирано је да испитаници буду изабрани из популације одраслих пацијената Дома здравља Лозница, који буду задовољили укључујуће и не буду имали искључујуће критеријуме. Укључујући критеријуми ће бити: мушки или женски пол, животна доб 18 година и старији, дата сагласност за учешће у студији уз претходну пуну обавештеност. Искључујући критеријуми су следећи: особе млађе од 18 година, дијагноза болести из групе благих когнитивних поремећаја, присуство друге неуропсихијатријске болести код које постоји дијагностикован благи когнитивни поремећај, испитаници који нису дали сагласност за учешће или који већ учествују у другој студији и присуство било ког обољења или стања које омета учешће у студији.

Сви испитаници који задовољавају учешће у студији попуњаваће скрининг тест према упутству едукованих лекара, у циљу евалуације когнитивног дефицита. Упитници који ће бити коришћени су *Mini-Mental State Examination (MMSE)*, *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* и *The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale*. MMSE упитник ће бити откупљен од јединог овлашћеног носиоца права и дистрибутера у Србији – Синапса едиције, док ће се остали упитници користити искључиво уз дозволу аутора. Испитаници који буду имали вредности ниже од 26 бодова за *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, 20 до 24 бода за *Mini-Mental State Examination (MMSE)* које указују на благи когнитивни поремећај, и за *The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale* вредности веће од 8 бода за жене и 5 бода за мушкарце, што означава да су пацијенти функционални у обављању свакодневних активности, али ипак са присутним когнитивним оштећењем, биће упућени неурологу ради потврде дијагнозе. Испитаници којима буде потврђена дијагноза благог когнитивниг оштећења ће се сматрати група „случај“ док ће остали испитаници без присутног когнитивног оштећења бити распоређени у групу „контрола“, у односу 1:3. Приликом распоређивања у студијске групе врши ће се упаривање испитаника према полу и добној групи (унутар интервала од 5 година).

### 2.7.3. Узорковање

#### Секуларни тренд

Анализирају се подаци свих пацијенти са верификованом дијагнозом благог когнитивног поремећаја као и подаци о употреби лекова који ремете метаболизам витамина В12 на територији Републике Србије у периоду од 2006. до 2018. године или дуже.

Подаци су добијени из Здравствено статистичког годишњака Републике Србије Института за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут“, као и Подаци о промету и потрошњи лекова Агенције за лекове и медицинска средства Србије – АЛИМС за територију Републике Србије, а за период од 2006. до 2018.године.

#### Случај контрола

Доступну популацију испитаника чине сви одрасли пацијенти Дома здравља Лозница, чији су изабрани лекари запослени те здравствене установе. Од те укупне популације која износи око 62.360 пацијената, удео болесника који ће бити разматрани за учешће у студији, према укључујућим и искључујућим критеријумима до 10% од укупног броја. Током периода скрининга, укључивања и спровођења студије евидентираће се број испитаника за сваку фазу као и разлози за евентуално неукључивање или одустајање од студије.

#### 2.7.4. Варијабле које се мере у студији

##### Секуларни тренд

Независну варијаблу представља стопа употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 те витамина В1 и фолне киселине, односно Дефинисане Дневне Дозе за 1000 становника на дан за ове лекове. Зависна варијабла је стопа пацијента са когнитивним поремећајем на 1000 становника у служби опште медицине за територију Републике Србије. Збуњујућа варијабла су друга обољења и терапија коју пацијенти могу да користе паралелно са овом терапијом. Из извештаја института прикупиће се подаци о обољевању са дијагнозама F00-03, D50, D51-64 према МКБД-10 Светске здравствене организације, изражено као број оболелих на 10,000 особа опште популације. Из извештаја о употреби лекова, преузеће се подаци о обиму прописивања, у ДДД на 1000 становника на дан, следећих лекова: блокатори H2 рецептора, инхибитори протонске пумпе, месалазин (5-аминосалицилна киселина), метформин, орални контрацептиви, естрогени, тетрациклини, пеницилини, ертиромицин, фенобарбитон, метотрексат, диуретици Хенлеове петље, препарати гвожђа, витамин В1, витаминВ12, фолна киселина и лекови за лечење деменције. Одабир поменутих лекова је заснован на подацима литературе о повезаности употребе медикамената и поремећаја поменутих нутритива.

##### Случај контрола

Примарна зависна варијабла (исход) ће бити присуство благог когнитног поремећаја, који ће бити исказан као бинарна варијабла (има/нема). Примарна зависна варијабле је присуство дефицита витамина В12 исказано као његова концентрација у серуму испитаника испод задате граничне вредности. Свим испитаницима ће бити одређена концентрација овог витамина у серуму, коришћењем рутинске методе клиничке биохемије, у надлежној лабораторији Дома здравља. Граничне вредности и јединице концентрације витамина В12 су одређене према стандардима локалне лабораторије. Одређују се узрковањем крви и анализом серума електрохеми-луминисценца методом (ЦМИА) користећи апарат *Abot Alinity*.

Секундарна зависна варијабла биће концентрација витамина В12 у серуму, исказано као нумеричка континуирана вредности. Секундарне независне варијабле биће прописивање било ког од лекова који су повезани са поремећајем метаболизма витамина В12 и то: блокатор H2 рецептора, инхибитор протонске пумпе, месалазин (5-аминосалицилна киселина) и метформин. Примарна независна варијабла ће бити такође исказана као бинарна варијабла (има/нема).

Збуњујуће варијабле су следеће: пол, животна доб, социодемографске карактеристике, породична анамнеза, коморбидитети од значаја (Чарлсон индекс коморбидитета), орални контрацептиви, естрогени, тетрациклини, пеницилини, еритромицин, фенобарбитон, метотрексат, диуретици Хенлеове петље, препарати гвожђа, витамин В1, витамин В12, фолна киселина и лекови за лечење когнитивних оштећења, други лекови, анемије уз дијагнозе D50 и D51-64 према МКБД-10 Светске здравствене организације и друга обољења и стања која су удружена с праћеним исходима.

### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

#### Секуларни тренд

Величина узорка укључује целокупне податке на националном ниву, односно све пацијенте оболеле од деменције на територији Републике Србије добијене из Здравствено статистичког годишњака Републике Србије Института за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут”, као и податке о целокупном промету и потрошњи испитиваних лекова Агенције за лекове и медицинска средства Србије–АЛИМС, а за период од 2006. године до 2018. године или дуже.

#### Случај контрола

Прорачун узорка је заснован на подацима базе података лабораторије Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу о концентрацијама витамина В12 одређених код особа опште популације. Коришћењем одговарајућег рачунарског програма, за  $\chi^2$ -тест, уз алфа грешку од 5%, снагу студије 0.8% и однос броја болесника 1:3, израчунат је укупни студијски узорак од 200 испитаника од чега 50 особа у групи „случај“ а 150 особа у групи „контрола“.

### 2.7.6. Статистичка обрада података

Подаци прикупљени за студију секуларног тренда биће анализирани методом корелације. Установиће се значајност повезаности обољевања и обима прописивања лекова на нивоу граничне вероватноће 5% или мање.

Подаци проспективно прикупљени за студију случај контрола анализираће се методама дескриптивне статистике, тестирања хипотезе и логистичке регресије. Дескриптивна статистика ће укључити одређивања мера централне тенденције (средња вредност, медијана и друго) и варијабилитета (стандардна девијација, границе поверења и друго). Тестирање хипотезе између обележја две групе ће се вршити за нумеричке (применом *Mann-Whitney* теста и *Wilcoxon signed-rank* теста) и категоријалне варијабле ( $\chi^2$ -тест).

Униваријабилном логистичком регресијом ће се тестирати значајност повезаности бинарног исхода (присуство или одсуство когнитивног поремећаја) и независних и збуњујућих студијских варијабли. Одабране, клинички значајне независне и збуњујуће варијабле са значајном удруженошћу са исходом биће тестиране у моделу мултиваријабилне бинарне логистичке регресије, ради одређивања прилагођених количника шансе (odds ratio) са 95% границама поверења. Граничне вредности вероватноће установљених разлика између група ће бити одређене на 5% или мање, за све статистичке тестове.

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се да резултати анализе секуларног тренда, за период од 2006. до 2018. године или дуже укажу да постоји значајна корелација оболевања од когнитивних поремећаја на територији Републике Србије и употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12. Такви резултати би потврдили почетну хипотезу и представљали би додатни доказ о сагледавању патофизиолошких механизма ових поремећаја.

Резултати студије случај контрола би потврдили или оповргли почетну хипотезу, прво да постоји веза између благог когнитивних поремећаја и дефицита витамина В12 код пацијената у општој популацији на нивоу примарне здравствене заштите и друго, да је истовремено присутна и повезаност са употребом лекова за које се зна или претпоставља да утичу на метаболизам нутрицијенаса важних за морфолошко-функционални интегритет нервног ткива: витамина В12, В1 и фолне киселине.

## **2.9. Оквирни садржај докторске дисертације**

Досадашња истраживања су утврдила постојање повезаности између примене појединих лекова и дефицита витамина В12, али многе чињенице, као што су потенцијални синергистички утицаји лекова, прилагођена асполутна магнитуда фармаколошког дејства и патогенетска веза релевантних молекуларних путева дејстава лекова, метаболизма витамина В12 и когнитивних оштећења, још увек нису довољно познате.

Планирано је да се истраживање спроведе из два дела. Први део дизајниран је као студија секуларног тренда прописивања лекова и оболевања на националном нивоу који тестира хипотезу о повезаности прописивања лекова који ремете метаболизам витамина (примарно витамина В12) и последично утичу на појаву когнитивних поремећаја. Други део је дизајниран као студија случај-контрола где ће случајеви бити болесници у примарној здравственој заштити код којих је скрининг тестом детектован когнитивни поремећај.

Очекује се да резултати анализе секуларног тренда укажу да постоји значајна корелација оболевања од когнитивних поремећаја на територији Републике Србије и употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12.

Резултати студије случај-контрола би потврдили или оповргли почетну хипотезу, прво да постоји веза између когнитивног поремећаја и дефицита витамина В12 код пацијената у општој популацији на нивоу примарне здравствене заштите и друго, да је истовремено присутна и повезаност са употребом лекова за које се зна или претпоставља да утичу на метаболизам нутрицијенаса важних за морфолошко-функционални интегритет нервног ткива: витамина В12, В1 и фолне киселине. Резултати наше студије би могли да буду допринос планирању и спровођењу даљих истраживања, циљаног дизајна, у области клиничке и експерименталне медицине и јавног здравља.

## **3. Предлог ментора**

За ментора се предлаже Доц.др сци Дејана Ружић Зечевић, доцент на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област клиничка фармакологија.



### 3.1 Компетентност ментора

Радови предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Jovanović J, Milovanović D, Sazdanović P, Sazdanović M, Radovanović M, Novković Lj, Zdravković V, Zdravković N, Simić I, Ružić-Zečević D, Janković S. Factors profile for liver damage in cardiac inpatients. *Vojnosanit Pregl* 2020;77(9): 934-42. M23.
2. Milovanović JR, Janković SM, Milovanović D, Ružić Zečević D, Folić M, Kostić M, Ranković G, Stefanović S. Contemporary surgical management of drug-resistant focal epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2020; 20(1): 23-40. M21.
3. Grubor I, Nikolić Lj, Ružić Zečević D, Milovanović D, Folić M, Rosić N, Radonjić V, Janković S. Factors associated with estimate of high teratogenic risk in females exposed to anti-infective and anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Acta Pol Pharm* 2018; 75(6): 1439-45. M23.
4. Zarić RZ, Milovanović J, Rosić N, Milovanović D, Zečević DR, Folić M, Janković S. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with different renal function levels. *Open Med (Warsaw)* 2018; 13: 512-9. M22.
5. Jović Z, Janković SM, Ružić Zečević D, Milovanović D, Stefanović S, Folić M, Milovanović J, Kostić M. Clinical pharmacokinetics of second-generation triazoles for the treatment of invasive aspergillosis and candidiasis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44(2): 139-57. M23.
6. Ružić Zečević D, Folić M, Tantoush Z, Radovanović M, Babić G, Janković SM. Investigational cannabinoids in seizure disorders, what have we learned thus far? *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27(6): 535-41. M21.
7. Riznić N, Milovanović DR, Djukić Dejanović S, Janković SM, Ravanić D, Ignjatović Ristić D, Petrović D, Jovanović M, Mladenović V, Ružić Zečević D, Janjić V. Effects of antidepressants on serum concentrations of bone metabolism markers and major electrolytes in patients from routine psychiatric practice. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(7): 615-24. M23.
8. Janković SM, Milovanović D, Zečević DR, Folić M, Rosić N, Vulović D. Consulting clinical pharmacologist about treatment of inpatients in a tertiary hospital in Serbia. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(12): 1541-3. M22.

### 4. Научна област

Медицина. Ужа научна област: Неуронауке

### 5. Научна област члнова комисије

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. **Проф. др Елка Стефанова**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Неурологија, члан;
3. **Доц. др Олгица Михаљевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија, члан.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у досадашњи научно-истраживачки рад и публиковане радове др Марије Лазаревић, Комисија закључује да кандидат испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном раду чији је циљ да утврди повезаност између употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код пацијената у примарној здравственој заштити.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза кандидаткиње др Марије Лазаревић имати научни и практични значај и да ће добијени резултати квантификовати учешће појединачних лекова који ремете метаболизам витамина В12 и лекова фармаколошких подргрупа, чиме би се прецизно одредила апсолутна и релативна магнитуда фармаколошког дејства у условима симултаног дејства више чинилаца. Резултати студије би могли да буду допринос планирању и спровођењу даљих истраживања у овој области, циљаног дизајна, у области клиничке и експерименталне медицине и јавног здравља.

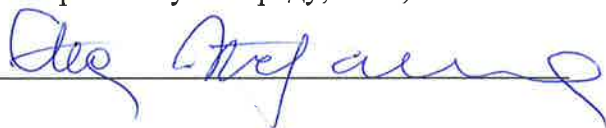
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултетета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата, др Марије Лазаревић, под називом „Повезаност употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код болесника у примарној здравственој заштити“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

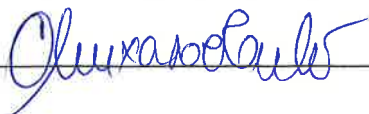
1. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област фармакологија и токсикологија, председник;



2. Проф. др Елка Стефанова, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан;



3. Доц. др Олгица Михаљевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија, члан.



У Крагујевцу, 03.12.2020. године