

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-1619/3-3 од 26.02.2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Немање Ранчића, под називом:

„Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега”

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Момир Миков**, председник, редовни професор Медицински факултета Универзитета у Новом Саду за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација
- 2. проф. др Михајло Јаковљевић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
- 3. проф. др Ђоко Максић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Немања Ранчић, доктор медицине, рођен је 28.06.1984. год. у Лесковцу. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2010. године са просечном оценом 8.80. Студент је докторских академских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, где је положио усмени докторски испит. Запоцлен је као сарадник у настави на Медицинском факултету Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду на предметима Фармакологија и Клиничка фармакологија од 2012. год., а од 2010. год. учествује као истраживач на пројекту Министарства науке, просвете и технолошког развоја Р. Србије под бројем 175014 а под насловом „Анализа структуре трошкова и утицаја на здравствени буџет епидемиолошки најмасовнијих и / или најскупљих обољења и процена односа трошкови / ефикасност / корисност медицинских интервенција“.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега”

Предмет: Испитивање утицаја бројних фактора на концентрацију такролимуса у крви и значаја сагледавања односа концентрација/доза овог лека у пацијената са трансплантираним бубрегом.

Хипотезе:

1. Израчунати однос концентрације такролимуса у крви и примењене дозе такролимуса (стандардизоване на килограм телесне тежине пацијента) адекватнији је биомаркер терапијског мониторинга овог лека у односу на измерену концентрацију такролимуса у крви непосредно пре следеће дозе лека.
2. Пол донора, пол примаоца, његова старост, индекс телесне масе, хематокрит и укупни протеини у крви имају значајан утицај на израчунати однос концентрација/доза такролимуса, па су важни фактори о којима се мора водити рачуна током терапијског праћења пацијента са трансплантираним бубрегом.
3. Истовремена примена инхибитора протонске пумпе, блокатора калцијумских канала и диуретика са такролимусом има значајан утицај на израчунати однос концентрација/доза овог имуносупресива, па се и о томе мора водити рачуна током праћења пацијента са трансплантираним бубрегом.
4. У зависности од наведених испитиваних карактеристика пацијената са трансплантираним бубрегом, који примају такролимус и лекове из других фармаколошких група, као што су инхибитори протонске пумпе, блокатори калцијумских канала и диуретици, могуће је развити алгоритам и дати препоруку за индивидуализацију дозирања овог имуносупресива, и то применом поменутог израчунатог односа концентрација/доза такролимуса.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио велики број радова у целости у међународним часописима у којима је он први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе. Списак публикација:

Рад у врхунском међународном часопису (M21):

1. Radojevic N, Bjelogrljic B, Aleksic V, **Rancic N**, Samardzic M, Petkovic S, Savic S. Forensic aspects of water intoxication; four case reports and review of relevant literature. *Forensic Sci Int* 2012; 220(1-3): 1-5.

Рад у истакнутом међународном часопису (M22):

1. **Rancic N**, Erceg M, Radojevic N, Savic S. Medicolegal Characteristics of Firearm Homicides in Belgrade, Serbia: Before, During, and After the War in the Former Yugoslavia. *J Forensic Sci* 2013; 58(6): 1549-1553.

Рад у међународном часопису (M23):

1. Zečević Luković T, Ristić B, Jovanović Z, **Rančić N**, Ignjatović Ristić D, Ćuković S. Complex regional pain syndrome type I in the upper extremity - how much physical therapy and rehabilitation is efficient. *Med Glas (Zenica)* 2012; 9(2): 334-340.

2. **Rančić N**, Ignjatović Ristić D, Radovanović S, Kocić S, Radević S. Sociodemographic and clinical characteristics of hospitalized patients after suicide attempt: a twenty-year retrospective study. *Med Glas (Zenica)* 2012; 9(2): 350-355.
3. Djurović G, **Rančić N**, Savić S. Drunken state in fatally injured drivers of motor vehicles. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141(5-6): 359-365. (In Serbian)
4. Ranković A, **Rančić N**, Jovanović M, Ivanović M, Gajović O, Lazić Z, Jakovljević M. Impact of imaging diagnostics on the budget – Are we spending too much ? *Vojnosanit pregl* 2013; 70(7): 709-711.
5. Ristic B, **Rancic N**, Maksimovic M, Ignjatovic-Ristic D. The influence of alcohol intoxication on the severity of injuries suffered by drivers in road traffic accidents. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2013; 39(4): 363-368.
6. Jakovljevic MB, Djordjevic V, Markovic V, Milovanovic O, **Rancic NK**, Cupara SM. Cross-sectional survey on complementary and alternative medicine awareness among health care professionals and students using CHBQ questionnaire in a Balkan country. *Chin J Integr Med* 2013; 19(9): 650-655.
7. Ristić-Ignjatović D, Hinić D, Jakovljević M, Fountoulakis K, Siepera M, **Rančić N**. A ten-year study of depressive symptoms in Serbian medical students. *Acta Clin Croat* 2013; 52(2): 157-163.
8. **Rancic N**, Rankovic A, Savic D, Abramovic A, Jovanovic J, Jakovljevic M. Intentional self-poisonings and unintentional poisonings of adolescents with non-fatal outcomes. *J Child Adolesc Subst Abuse* 2013; DOI: 10.1080/1067828X.2012.751078.
9. **Rancic N**, Erceg M, Jakovljevic M, Savic S. Craniocerebral injuries in traffic accidents with fatal outcomes. *Aust J Forensic Sci* 2013; DOI:10.1080/00450618.2013.818710.
10. Ignjatovic-Ristic D, **Rancic N**, Novokmet S, Jankovic S, Stefanovic S. Risk factors for lethal outcome in patients with delirium tremens - psychiatrist's perspective: a nested case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 2013; 12(1): 39. doi:10.1186/1744-859X-12-39.
11. Vavic N, **Rancic N**, Dragojevic-Simic V, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic Lj, Mikov M. The Influence of Comedication on Tacrolimus Blood Concentration in Patients Subjected to Kidney Transplantation: Retrospective Study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2013; DOI: 10.1007/s13318-013-0168-3.

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34):

1. **Rancic N**, Erceg M, Savic S. Medicolegal characteristics of firearm homicides. Abstract Book of 6th Annual Meeting of the Balkan Academy of Forensic Sciences, Kavala, Greece, June 2009; PATH 112.
2. **Rancic N**, Jovanovic J, Djurovic G, Savic S. Medicolegal importance of defense injuries in case of homicides. Abstract Book of the 7th Annual Meeting of Balkan Academy of Forensic Sciences, Tirana, Durrse, Albania, June 2010; PTH 7.
3. Djurovic G, **Rancic N**, Savic S. Drunken state in fatally injured drivers of motor vehicles. Abstract Book of the Fifth YES - Young European Scientist - Meeting, Porto, Portugal, September 2010; PS 88.

4. Djurovic G, **Rancic N**, Karic D, Savic S. Drunken state in fatally injured drivers of motor vehicles. Abstract Book of 6th international Pirogov scientific medical conference of students and young scientists, Moscow, Russia, March 2011; 100.
5. Jakovljevic M, Milovanovic J, Jankovic S, Todorovic N, **Rancic N**, Jestrovic N, Rankovic A, Grabnar I, Jankovic S. Impact of topiramate and valproic acid plasma concentrations on seizure control and drug adverse event frequency, in childhood and adolescent epilepsies. Online Abstract book of 20th World congress of neurology accepted abstracts, Marrakesh, Marocco, November 2011; 264, Poster No 88.
6. Jakovljevic M, Rankovic A, **Rancic N**, Jovanovic M, Ivanovic M, Gajovic O, Lazic Z. Radiology diagnostics and interventional radiology services utilization patterns and economic consequences analysis in a large tertiary care University hospital – three year trends. International society for pharmacoconomics and outcomes research (ISPOR) 14th Annunal European congress, Madrid, Spain, November 2011; Value in Health 2011; 14(7): A358; PHP 136.
7. Jakovljevic M, Rankovic A, **Rancic N**, Jovanovic M, Ivanovic M, Gajovic O, Lazic Z. Radiology Diagnostics, Oncological Radiotherapy, Nuclear Medicine and Interventional Radiographics Services Utilization Patterns and Economic Consequences Analysis in a Large Tertiary Care University hospital - Four Year Trends 2007-2010. Online Abstract book of Japan Health Economoc Association. The 6th Annual Meetings: International Session and the 3th Joint Meetings of Health Economics Association of Japan, Korea and Taiwan. Tokyo, Japan, September 2011.
8. **Rancic N**, Savic V, Radonjic N, Petronijevic N. Effects of perinatal phencyclidine treatment on acetilcholinesterase activity in rat's brain (experimental model of schizophrenia). Book of abstracts Hospital psychiatry, Medico-deontological and legal topical themes, the 1st international congress, Belgrade, Serbia, December 2011; Engrami - časopis za kliničku psihijatriju, psihologiju i granične discipline 2011; 33(4)-Suppl. 1: 210-212; P2-11.
9. Jakovljevic M, Cupara S, Markovic V, Milovanovic M, **Rancic N**, Djordjevic V. CHBQ Nationwide Survey on Attitudes of Health Care Employees Towards Complementary and Alternative Medicine in Serbia. Abstract book of The Jerusalem International Conference on Integrative Medicine, Jerusalem, Israel, May 2012; 47.
10. Milosavljević M, Daković D, Milosavljević A, Jovanović J, **Rančić N**. Socio-demographic characteristics and status of teeth in the population of military insured-pilot study. CD Abstract book of 17th Congress of the Balkan Military Medical Committee, Belgrade, Serbia, May 2012; 254-255: PP193.
11. Milosavljević M, Daković D, Milosavljević A, Jovanović J, **Rančić N**. Periodontal status and status of oral hygiene of the population of military insured- pilot study. CD Abstract book of 17th Congress of the Balkan Military Medical Committee, Belgrade, Serbia, May 2012; 255: PP194.
12. Radevic S, **Rancic N**, Ignjatovic Ristic D, Kocic S, Stojanovic Marjanovic V, Radovanovic M. Sociodemografic characteristic of treated patients in the Emergency room (ER) after intentional self poisoning- a ten-year retrospective study. CD Abstract book of 14th European Symposium of Suicide and Suicidal Behavior, Tel Aviv-Jaffa, Israel, September 2012; PP371.
13. **Rancic N**, Vavic N, Kovacevic A, Dragojevic-Simic V, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic Lj, Mikov M. Tacrolimus blood concentration in patients

- subjected to renal transplantation: the influence of gender. The Proceedings of the 11th Conference of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Geneva, Switzerland, August 2013, PP214; Clinical Therapeutics 2013; 35(8s) 1-2 Suppl.: e85.
14. Miljkovic M, Konstantinovic N, Kovacevic A, **Rancic N**, Suljagic V, Rakonjac B, Vukotic S, Dragojevic-Simic V. Hospital Infections in Internal Medicine Intensive Care Clinic: Incidence, Causative Agents and Antimicrobial Consumption. The Proceedings of the 11th Conference of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Geneva, Switzerland, August 2013, PP070; Clinical Therapeutics 2013; 35(8s) 1-2 Suppl.: e39-40.
 15. Jakovljevic M, Jovanovic M, Babic S, **Rancic N**, Lesch O. LAT typology structure in Serbian alcohol addicts - an analysis of therapeutically relevant items. Abstract book of 14th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism (ESBRA), Warsaw, Poland, September 2013, S08.2; Alcohol and Alcoholism 2013; 48(Suppl.1): i10.
 16. Jakovljevic M, Jovanovic M, **Rancic N**, Benjamin V, Djordjevic N. LAT software attributed net savings on costs of alcohol addicts' hospital care. 22nd European Congress of Psychiatry, Munich, Germany, 1-4 March 2014; P01.
 17. Ignjatovic Ristic D, **Rancic N**. Depressive symptoms in healthy adolescent- ten years trend. 22nd European Congress of Psychiatry, Munich, Germany, 1-4 March 2014; EPW34.

Водећи часопис националног значаја (M51):

1. Jakovljević M, Ranković A, **Rančić N**, Jovanović M, Ivanović M, Gajović O, Lazić Z. Radiology Services Costs and Utilization Patterns estimates in Southeastern Europe - A Retrospective Analysis from Serbia. Value in Health Regional Issues 2013; 2(2): 218-225.

Рад у часопису националног значаја (M52):

1. Rankovic A, Milovanovic J, Jankovic SV, Todorovic N, **Rancic N**, Jestrovic N, Grabnar I, Jankovic SM, Jakovljevic M. Role of anticonvulsant therapeutic drug monitoring in improving clinical outcomes: an example of 12 adult epilepsy patients. Ser J Exp Clin Res 2012; 13(2): 68-71.
2. **Rančić N**, Ranković A, Petronijević M, Jovanović J, Jakovljević M. Analysis of toxicity and tolerance of contrast agents in conventional, CT and MR. Matera Medica 2012; 28(3): 673-682. (In Serbian)

Рад у научном часопису (M53):

1. **Rančić N**, Savić D, Jakovljević M. Analytical methods of toxin detection in human samples: Applicability in medical care of acutely poisoned patients. Naučni časopis urgentne medicine - Halo 94 2011; 17(1): 34-44. (In Serbian)
2. Knežević M, Jović J, **Rančić N**, Ignjatović-Ristić D. Depression among medical students. Medicinski časopis 2012; 46(1): 41-46. (In Serbian)
3. **Rančić N**, Jovanović M, Lazić D, Jakovljević MB. Blood alcohol concentration impact on the traffic accident rates with fatal outcome. Medicinski časopis 2012; 46(3): 160-167. (In Serbian)

4. Milosavljević M, Daković D, Milosavljević A, Jovanović J, **Rančić N**. Oral health of 20 to 64 years old military insured's measured by DMFT index: A pilot study. *Racionalna terapija* 2013; 5(1): 9-16. (In Serbian)
5. **Rančić N**, Đurović G, Rančić J, Savić S. Medicolegal characteristics of homicides in Belgrade population. *Medicinski časopis* 2013; 47(2): 51-54. (In Serbian)
6. **Rančić N**, Kovačević A, Dragojević Simić V. Importance of pharmacogenetics for therapeutic use of clopidogrel. *Racionalna terapija* 2013; 5(2): 75-83. (In Serbian)
7. Miljković M, Konstantinović N, **Rančić N**, Kovačević A, Bošković B, Dragojević-Simić V. Naltrexone in alcohol and heroin addicts: A literature review. *MD - Medical data* 2013; 5(3): 245-251. (In Serbian)

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (М64):

1. Ђуровић Г, **Ранчић Н**, Савић С. Стање алкохолисаности код смртно повређених возача путничких возила. Зборник радова 51. конгреса биомедицинских наука, Охрид, Македонија, април 2010; 306.
2. **Ранчић Н**, Јовановић Ј, Ђуровић Г, Савић С. Форензички значај одбрамбених повреда у случајевима убистава. Зборник радова 51. конгреса биомедицинских наука, Охрид, Македонија, април 2010; 302.
3. **Ранчић Н**, Јаковљевић М, Игњатовић-Ристић Д, Јањић В. Депресивност код студената медицине. 36. октобарски здравствени дани, Крагујевац, Србија, октобар 2011. Мед час 2011; 45(супл. 1): 43-4; П20.
4. **Ранчић Н**, Ђуровић Г, Јовановић Ј, Савић С. Стање алкохолисаности код смртно повређених возача путничких возила. 36. октобарски здравствени дани, Крагујевац, Србија, октобар 2011. Мед час 2011; 45(супл. 1): 34.
5. Косанић И, Милосављевић М, Милосављевић А, Ранчић Ј, **Ранчић Н**, Вукадиновић М. Преломи доње вилице као последица физичког насиља. 37. октобарски здравствени дани, Крагујевац, Србија, октобар 2012. Мед час 2012; 46(супл. 1): 40; П18.
6. **Ранчић Н**, Вавић Н, Драгојевић-Симић В, Драшковић-Павловић Б, Јахимовић Н, Катић Ј, Миков М. Утицај пола на дозирање такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом. 38. октобарски здравствени дани, Крагујевац, Србија, октобар 2013. Мед час 2013; 47(Суплемент 1): 33-34; П2.
7. Ранчић Ј, **Ранчић Н**, Мајсторовић Н, Биочанин В, Милосављевић М, Јаковљевић М. Економско оптерећење стоматолошким здравственим услугама – разлике између клиничких грана. 38. октобарски здравствени дани, Крагујевац, Србија, октобар 2013. Мед час 2013; 47(Суплемент 1): 34; П3.
8. **Ранчић Н**, Милосављевић М, Даковић Д, Милосављевић А, Ранчић Ј. Стање темпоромандибуларног зглоба- утицај пола и старости. 38. октобарски здравствени дани, Крагујевац, Србија, октобар 2013. Мед час 2013; 47(Суплемент 1): 35-36; П6.
9. **Rančić N**, Vavić N, Dragojević-Simić V, Drasković-Pavlović B, Bokonjić D, Mikov M. Tacrolimus blood concentration/dose ratio during the first month after the renal transplantation: the influence of gender. Book of abstracts of V week of hospital clinical pharmacology, Belgrade, Serbia, 29 November- 01 December

- 2013; Belgrade: Section of Clinical Pharmacology and Academy of Medical Sciences; 2013: 112-113.
10. Kovačević A, **Rančić N**, Tarabar D, Jakovljević M, Dragojević-Simić V. Cost-comparison analysis of patients with colorectal carcinoma treatment: a pilot study. Book of abstracts of V week of hospital clinical pharmacology, Belgrade, Serbia, 29 November- 01 December 2013; Belgrade: Section of Clinical Pharmacology and Academy of Medical Sciences; 2013: 78-79.
 11. Jakovljević M, Jovanović M, **Rančić N**, Babić S, Đorđević N. The impact of LAT typology containing pharmacotherapy guidelines on alcohol addicts' costs of medical care. Book of abstracts of V week of hospital clinical pharmacology, Belgrade, Serbia, 29 November- 01 December 2013; Belgrade: Section of Clinical Pharmacology and Academy of Medical Sciences; 2013: 24-25.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Такролимус, лек из групе имуносупресива који се користи у превенцији одбацивања трансплантата бубрега и других органа, спада у оне лекове код којих је неопходно мерење њихове концентрације у крви (терапијски мониторинг лека) због мале терапијске ширине, значајне интраиндивидуалне и интериндивидуалне варијабилности измерених концентрација, могуће интеракције са другим лековима и дозно-зависне токсичности. У већини случајева жељени опсег минималне концентрације лека у крви непосредно пре следеће дозе (C_{min}), који је, до сада, био најбољи маркер дозирања такролимуса, у прва три месеца од трансплантације бубрега износи 7-20 ng/ml, док су након тога препоручене вредности од 5-15 ng/ml, мада је према најновијим препорукама пожељан распон сужен на 5-10 ng/ml. Међутим, новија истраживања као бољи показатељ препоручују праћење однос концентрације и дозе такролимуса у крви. Препоручена почетна доза лека износи 0,2 mg/kg/дан, а затим се прилагођава на основу C_{min} такролимуса што је веома битно, јер ниже концентрације доводе до могућности одбацивања трансплантираног органа, а више до његове изражене токсичности (нефротоксичност, неуротоксичност, кардиоваскуларна токсичност, хематотоксичност, дијабетогено дејство). У пракси је чест проблем појава значајног одступања од препоручених оптималних концентрација такролимуса у крви. Разлози ове интра- и интериндивидуалне варијабилности су многобројни: дозирање, пол пацијента, старост, индекс телесне масе, генски полиморфизам, вредност хематокрита, коморбидитет, исхрана, истовремена примена других лекова, неадекватна аналитичка метода за одређивање концентрације такролимуса у крви итд.

Један од најзначајнијих фактора који ремети дозирање такролимуса јесу његове бројне интеракције са другим лековима (антибиотици, антимицотици, калцијумски антагонисти, диуретици који штеде калијум, кортикостероиди, инхибитори протонске пумпе). Наша претходна истраживања су показала да најзначајнији утицај на ниво такролимуса у крви имају инхибитори протонске пумпе, калцијумски антагонисти и диуретици. Пошто се такролимус метаболише преко цитохрома P450, и то изоензимима CYP3A4/3A5, лекови који изазивају индукцију ове изоформе ензима могу да смање, док лекови који их инхибирају могу да повећају концентрацију такролимуса

у крви. Како пацијенти са трансплантираним бубрегом често поред такролимуса морају узимати и бројне лекове из других фармакотерапијских група, потребан је посебан опрез у њиховом прописивању.

Према најновијим истраживањима хематокрит може да утиче на ниво такролимуса у крви, али до сада није узиман у обзир као битан фактор који би могао бити од значаја за прилагођавање његове концентрације у крви. Показано је да се од целокупне концентрације такролимуса око 50% налази у/или везано за еритроците, око 50% везано за протеине крви, а мање од 1% као слободан, невезан облик у крви. Пошто је познато да је само слободан облик лека у плазми доступан за деловање у организму, док се везане фракције за еритроците и протеине плазме практично могу третирати као депои лека, јасно је колико су промене ових параметара битне за расподелу лека у организму, односно колико је њихово праћење од значаја за прилагођавање концентрације такролимуса у пацијената са трансплантираним бубрегом.

Такође, према најновијим истраживањима, пол донора и реципијента се помињу као још један потенцијално врло битан фактор за прилагођавање нивоа такролимуса у крви. У нашем раду ће бити узет у обзир могући утицај разлике у полу даваоца и примаоца на концентрацију такролимуса у крви, као и уопште разлике које су примећене код полова везане за метаболизам овог лека, односно потреба и могућности да се врши корекција његове дозе у таквим клиничким ситуацијама. Ово ће, сматрамо, дати суштински допринос разјашњењу неких прелиминарних опажања да се полне разлике које су очите након саме трансплантације, а има индиција да су везане за ниво експресије цитохрома П450, током времена губе. Посебно је питање да ли овакве промене изостају код разлике у полу промаоца и даваоца, и који су додатни фактори који би могли утицати на фармакокинетику такролимуса у овако специфичној клиничкој ситуацији.

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

Циљ:

1. израчунавање и праћење фармакокинетичких параметара такролимуса (минимална концентрација такролимуса у крви непосредно пре давања поновне дозе лека, однос концентрације такролимуса у крви и дозе такролимуса стандардизоване на килограм телесне тежине)
2. испитивање утицаја пола донора, пола примаоца и његове старости, индекса телесне масе, хематокрита и укупних протеина у крви, као најважнијих фактора везаних за пацијента, који утичу на израчунати однос концентрације и дозе такролимуса у крви
3. испитивање утицаја инхибитора протонске пумпе, блокатора калцијумских канала, и диуретика, као и величине примењене дозе кортикостероида на израчунати однос концентрације и дозе такролимуса у крви, као и анализа природе тог утицаја
4. процена предности примене израчунатог односа концентрације и дозе такролимуса у крви, као фармакокинетског параметра у односу на измерену

минималну концентрацију лека у крви непосредно пре следеће дозе у сврху терапијског мониторинга овог лека

5. развијање алгорита и давање препорука за индивидуализацију примене такролимуса, у зависности од конкомитантне терапије другим групама лекова и наведених испитиваних карактеристика пацијената од значаја, коришћењем поменутог израчунатог односа концентрација/доза

Значај:

У Војномедицинској академији, у Центру за трансплантацију солидних органа постоји потреба да се испитају фактори који утичу на ефикасност и безбедност терапије такролимусом, јер је примећено да се код одређеног броја пацијената код којих је извршена трансплантација бубрега релативно тешко постиже концентрација овог лека у крви у препорученом терапијском опсегу. Обично се ради о субтерапијским концентрацијама лека у крви, али постоје и пацијенти код којих су концентрације такролимуса знатно више од препоручених. Предложена испитивања стога имају за циљ унапређење клиничке праксе у овој области и ефикасније, односно квалитетније лечење болесника којима је пресађен бубрег. Шта више, она би могла бити добра полазна основа за фундаментална истраживања у циљу расветљавања механизма евентуално показаних интеракција такролимуса са другим лековима или потенцијално постојећих полних разлика у кинетици или динамици овог лека. Како у нама доступној литератури нисмо нашли, до сада, задовољавајуће обрасце за прилагођавање дозе овог имуносупресива, очекујемо да ће наше истраживање омогућити напредак на овом плану и, што је најважније, обезбедити одговарајућу проверу у клиничкој пракси. Нарочито ће се обратити пажња на пол реципијента и донора, као и хематокрит, уз остале потенцијално битне факторе који утичу на ниво такролимуса у крви, као и интеракције са инхибиторима протонске пумпе, калцијумским антагонистима и диуретицима, а све у циљу израде новог алгорита који ће обезбедити прилагођавање дозе такролимуса и постизање његових оптималних концентрација у крви.

Ако студија покаже да је дозирање такролимуса уз помоћ алгорита прецизније од оног које је до сада било опште прихваћено, биће затражено од Етичког одбора установе ново одобрење, како би се извршила његова имплементација у свакодневну клиничку праксу, а што је и сврха овог истраживања и његов оригиналан научни допринос.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Такролимус, који спада у групу имуносупресива, се у савременој медицини уобичајено користи у превенцији одбацивања трансплантата бубрега. Један је од оних лекова код којих је у току примене неопходно мерење њихове концентрације у крви (терапијски мониторинг лека) због мале терапијске ширине, значајне интраиндивидуалне и интериндивидуалне варијабилности измерених концентрација, могућих интеракције са другим лековима и дозно-зависне токсичности. Појава значајног одступања од оптималних концентрација такролимуса у крви је битан проблем у пракси, јер ниже концентрације доводе до могућности одбацивања трансплантата, а више до изражене

токсичности. Разлози ове варијабилности су многобројни: пол, старост, индекс телесне масе, генски полиморфизам, истовремена примена других лекова, исхрана пацијента, неадекватна аналитичка метода итд. У нашој студији се планира испитивање односа измерене концентрације такролимуса у крви и примењене дозе такролимуса (стандардизоване на килограм телесне тежине пацијента), као адекватнији биомаркер терапијског мониторинга лека, сагледавања неких фактора популације који могу утицати на овај однос, као и могућих интеракција такролимуса са другим лековима који се примењују у трансплантираних пацијената и њиховог утицаја на поменути однос. У првом делу, студија ће бити ретроспективна, на основу података из амбулантне базе, као и историја болести у току боравка пацијената на одељењу, за време и месец дана после трансплантације бубрега, а у другом делу проспективна, праћењем у току редовних амбулантних контрола. С обзиром да код извесног броја пацијената постоји проблем успостављања и одржавања концентрације такролимуса у оквиру препорученог терапијског опсега под утицајем различитих фактора (истовремена примена инхибитора протонске пумпе, блокатора калцијумских канала и диуретика, величина примењене дозе кортикостероида, пол реципијента, пол донора, старост, хематокрит, укупни протеини у крви), који могу значајно утицати на његову ефикасност и безбедност, наше истраживање има за циљ да развије алгоритам и изведе препоруке за индивидуализацију његове примене у пацијената којима је трансплантиран бубрег, коришћењем односа концентрације и дозе такролимуса у крви, након његове претходне валидације.

2.7 Методе истраживања

А. ВРСТА СТУДИЈЕ

Студија ће бити дизајнирана као клиничка опсервациона студија пацијената (серија случајева) после трансплантације бубрега током четворогодишњег периода (2010.-2014. год.). У првом делу студија ће бити ретроспективна, на основу података из амбулантне базе, као и историја болести у току боравка пацијената за време и после трансплантације, а у другом делу проспективна, праћењем пацијената у току редовних амбулантних контрола. Пратиће се сви пацијенти којима је урађена трансплантација бубрега од 2010.-2013. год., на основу чијих података ће бити развијен алгоритам као резултат сагледавања утицаја већег броја фактора на концентрацију такролимуса, а након тога ће се компарирати препоручени алгоритам и фактичко стање. У случају да препоручени алгоритам боље прилагођава концентрацију такролимуса у крви индивидуалним потребама пацијената, лекарима Центра за трансплантацију биће предложено да усвоје алгоритам као начин прерачунавања дозе такролимуса у будућности, након одговарајуће одлуке Етичког одбора ВМА.

Б. ПОПУЛАЦИЈА

У студији ће бити обрађени подаци пацијената којима је трансплантиран бубрег током четворогодишњег периода (Центар за трансплантацију солидних органа, Војномедицинска академија). Из историја болести и базе података пацијената биће издвојени и анализирани само они који испуњавају критеријуме за укључивање.

Критеријуми за укључивање у студију су: пацијенти са трансплантираним бубрегом на терапији такролимусом, оба пола, свих старосних категорија. У питању су две подпопулације пацијената са трансплантираним бубрегом на чијим подацима ће бити извршена анализа. Прва ће бити пацијенти у току месец дана након трансплантације бубрега, због значајног утицаја постоперативног тока на фармакокинетску варијабилност такролимуса, док ће друга група бити пацијенти након месец дана јер се сматра да су тада стабилизовани и налазе се у равнотежном стању.

V. УЗОРКОВАЊЕ

У првом делу студија ће укључити ретроспективне податке пацијената којима је урађена трансплантација од 2010.-2013. год. и биће развијени алгоритми везани за утицаје различитих фактора на концентрацију такролимуса у крви. У другом делу студије ће се компарирати препоручени алгоритам и фактичко стање код пацијената којима је трансплантиран бубрег.

G. ВАРИЈАБЛЕ

Биће утврђени фактори који утичу на однос концентрације и дозе такролимуса у крви и на C_{\min} .

Независне варијабле су:

1. пол, старост, комедикација, индекс телесне масе, лабораторијски налази (комплетна крвна слика, хематокрит, ЦРП, ниво креатинина, уреје, глукозе, калијума и натријума у крви, укупни протеини у крви, албумини, АСТ, АЛТ и двадесетчетворочасовна протеинурија).
2. Код пацијената код којих се установе значајна одступања нивоа такролимуса у крви, тј. значајна повећања или смањења концентрација овог лека као резултат потенцијалне интеракције са једним од лекова из испитиваних група, биће урађена генотипизација изоформи ензима цитохром-оксидазе СYP3A5 и СYP3A4 и П-гликопротеина (ABCB1). Генотипизација ће бити урађена на апарату 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, SAD) помоћу есеја за алелску дискриминацију који су базирани на TaqMan методологији.

Зависне варијабле су:

1. концентрација такролимуса у крви непосредно пре следеће дозе лека, однос концентрације такролимуса у крви и стандарлизоване дозе такролимуса на килограм телесне тежине.
2. Мерење концентрације такролимуса у крви биће рађено у узорцима пуне крви који се узимају непосредно пре јутарње дозе, односно 12 сати од претходно узете дозе лека (минимална концентрација такролимуса у крви) на хемилуминесцентном микрочестичном имуноесеју (ЦМИА, енг. *Chemiluminescent microparticle immunoassay*) (ARCHITECT i1000SR Abbott Laboratories; Abbott Park, Illinois, USA). ЦМИА метода за одређивање

концентрације такролимуса у крви користи магнетне микрочестице обложене специфичним анти-такролимус антителом. Такролимус из узорка (антиген) и такролимус коњугован са хемилуминисцентним обележивачем “надмећу се” за места на магнетним микрочестицама. Обележивач побуђен хемијском енергијом емитује светлост. Количина емитоване светлости изражава се релативним светлосним јединицама и обрнуто је пропорционална количини антигена из узорка (чију концентрацију одређујемо).

3. Однос нивоа такролимуса у крви и стандардизоване дозе такролимуса на килограм телесне тежине (Ц/Д однос) се израчунава као однос између минималне концентрације такролимуса у крви и дневне дозе такролимуса стандардизоване по килограму телесне тежине:

Ц/Д однос = минимална концентрација такролимуса (нг/мл) / дневна доза по килограму телесне тежине (мг/кг/дан).

Збуњујуће варијабле:

1. Сви фактори који додатно могу усложити или компликовати анализу предвиђених параметара праћења (пре свега додатни лекови са имуномодулаторним или имunosупресивним дејством, као што су кортикостероиди и микофенолат мофетил).

Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

На основу статистичких параметара (снага студије- 0,80; вероватноћа α грешке- 0,05; двострано тестирање; једнаке величине група) да би се пронашла значајна разлика у односу концентрација/доза у стању равнотеже између мушкараца и жена, (величини ефекта 0,6060009; мушкарци 91,00±26,47; жене 71,05±38,30), израчуната је потребна величина узорка t тестом за независне узорке, користећи G*Power 3.1, од 44 пацијената по групи.

Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Комплетна статистичка анализа података ће бити урађена у статистичком компјутерском програму, PASW Statistics, верзија 18. Све атрибутивне варијабле ће бити представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија ће бити тестирана Хи-квадрат тестом. Све континуалне варијабле ће бити представљене у облику средње вредности ± стандардне девијације, док ћемо за разлике у континуалним варијаблама користити Студентов t тест за независне или зависне узроке или Mann-Whitny тест или Wilcoxon тест, у зависности од нормалности расподеле. Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода ће бити испитана униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом, и биће изражена као *odds ratio* са 95% интервалом поверења. Све анализе ће бити процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Након статистичке обраде података резултати ће бити представљени табеларно и графички.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Можемо очекивати да ће најважнији фактори везани за пацијента утицати на израчунати однос концентрације и дозе такролимуса у крви (пол пацијента, како донора, тако и примаоца, његова старост, индекс телесне масе, хематокрит). На пример, нека досадашња сазнања упућују на то да има разлике између полова, што је и наша претпоставка. Такође, истовремена примена калцијумских антагониста, диуретика, инхибитора протонске пумпе и кортикостероида довешће до интеракција са такролимусом чија ће последица бити промена у односу концентрација/доза овог имunosупресива, што ће захтевати промену дозног режима такролимуса. На основу извршених испитивања биће могуће развити алгоритам и дати препоруку за индивидуализацију дозирања овог имunosупресива применом поменутог израчунатог односа концентрација/доза лека.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Главни циљ ове студије јесте испитати утицај бројних фактора (пола донора, пола примаоца и његове старости, индекса телесне масе, хематокрита и укупних протеина у крви) на израчунати однос концентрације и дозе такролимуса, односно ниво такролимуса у крви код пацијената са трансплантираним бубрегом. Иако је у многим студијама показан утицај ових фактора на ниво такролимуса у крви, ни једна од њих није узела у обзир све факторе присутне код конкретног пацијента и дала задовољавајући алгоритам за дозирање такролимуса како би ниво у крви био у препорученом опсегу. Стога је циљ да се конструише тај алгоритам и омогући прецизније дозирање такролимуса, а самим тим смањи на минимум како могућност одбацивања трансплантата тако и његова изражена токсичност у пацијената којима је пресађен бубрег.

2.10 Име потенцијалног ментора:

проф. др Викторија Драгојевић-Симић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија

2.11 Научна област дисертације

Медицина, Молекулска медицина, Клиничка и експериментална фармакологија.

2.12 Научна област чланова комисије

1. проф. др Момир Миков, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација

2. проф. др Михајло Јаковљевић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

3. проф. др Ђоко Максић, члан, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **др Немања Ранчић** 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 испитује утицај бројних фактора на ниво такролимуса у крви, као и значај сагледавања односа концентрација/доза овог лека у пацијената са трансплантираним бубрегом.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Немање Ранчића** 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 Немање Ранчића** под називом „Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега” и одобри њену израду.

проф. др Момир Миков, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација

проф. др Михајло Јаковљевић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

проф. др Ђоко Максић, члан, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина
