

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 13. 02. 2017.			
Org. јед.	Број	Прилог	Вредност
01	4969/1		

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

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број 16-03-342/2 од 28.03.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Радице Живковић Зарић, под називом:

**„ПОПУЛАЦИОНА ФАРМАКОКИНЕТИКА ВАНКОМИЦИНА КОД ОДРАСЛИХ
ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА“**

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

1. **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација, председник
2. **проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. **проф. др Радмила Величковић-Радовановић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан

На основу увида у приложу документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

2. **Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат Радица Живковић Зарић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Радица Живковић Зарић, доктор медицине, рођена је 27.06.1987. године у Приштини. Гимназију, природно-математички смер је завршила у Јагодини. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу је уписала школске 2005/2006. године, а дипломирала је 2012. године са просечном оценом 8,97.

Школске 2012/2013. године уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија. Усмени докторски испит положила је децембра 2015. године. Од 2012. до 2014. године волонтирала је у Центру за пластичну хирургију, КЦ Крагујевац. Од марта 2015. ради као сарадник у настави на предмету Судска медицина на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Говори енглески, француски и немачки језик. Познаје рад на рачунару.

2.2 Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената“.

Предмет: Одређивање средњих популационих вредности фармакокинетских параметара ванкомицина и квантификација свих фактора који у значајној мери утичу на његов клиренс, интра- и интериндивидуалну варијабилност код одраслих особа оболелих од бубрежне инсуфицијенције као и са нормалном бубрежном функцијом.

Хипотезе

- Дневна доза примењеног ванкомицина ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара (клиренс и волумен дистрибуције) код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Дневна доза примењеног ванкомицина ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара (клиренс и волумен дистрибуције) код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
- Клиренс креатинина ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина (клиренс и волумен дистрибуције) код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Клиренс креатинина ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина (клиренс и волумен дистрибуције) код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
- Године старости пацијента ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара (клиренс и волумен дистрибуције) код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
- Године старости пацијента ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина (клиренс и волумен дистрибуције) код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

- Комедикација са нефротоксичним лековима ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина (клиренс и волумен дистрибуције) код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Комедикација са нефротоксичним лековима ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара ванкомицина (клиренс и волумен дистрибуције) код пацијената са нормалном функцијом бубрега.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату је објављен рад *in extenso* у часопису категорије M52 који се објављује на једном од водећих светских језика, у којем је кандидат први аутор:

Živković Zarić R, Zarić M, Janković S. Management of clinically cured tonsillopharyngitis in patients with group a streptococcus isolated from a pharyngeal swab. *Acta Medica Medianae* 2015; 54(4): 46-51. **M52**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Ванкомицин је гликопептидни антибиотик који се најчешће ординира код тешких инфекција изазваних метицилин-резистентним стафилококом, или другим грам позитивним бактеријама. Елиминише се највећим делом преко бубрега, тако да ослабљена бубрежна функција узрокује повећање концентрације ванкомицина у серуму. Ванкомицином узроковано оштећење бубрега дефинише се као пораст креатинина у серуму након започињања терапије у одсуству других фактора за које се зна да утичу на бубрежну функцију као што су сепса, хипотензија, други нефротоксични лекови. Повећан ризик од оштећења бубрега имају они пацијенти код којих постоји тешка инфекција и мора се ординирати већа доза ванкомицина од дозвољене, а која износи 1 грам на 12 сати. Најчешће је проблематична доза већа од 4 грама на 24 часа. Студије су показале да ти пацијенти имају више болничких дана у историји болести јер иако се брже решава проблем инфекције, постоји повећан ризик за развој бубрежне инсуфицијенције самим тим и за дужу хоспитализацију. Дозирање ванкомицина код пацијената са хроничним оштећењем бубрега представља прави изазов у клиничкој пракси. Заправо се не зна да ли су данашњи терапијски водичи за дозирање ванкомицина одговарајући код болесника са хроничним обољењем бубрега, поготову код већих доза за тешке инфекције стафилококом. Терапијски водичи саветују концентрацију око 10 mg/l ванкомицина у серуму да би се избегло развијање резистенције, и концентрацију од 15 до 20 mg/l код тешких инфекција. Достицање већих концентрација ванкомицина у серуму је прави изазов за пацијенте са хроничним обољењем бубрега због поремећеног клиренса ванкомицина као и веће опасности од достизања концентрације која може узроковати акутно оштећење бубрега. Проблем се може јавити и код пацијената са здравим бубрезима. Доказана је повезаност у порасту креатинина у серуму код пацијената који су примали дозу ванкомицина већу од 4 грама на 24 часа за 38,9% у односу на пацијенте који су примали мању дозу или неки други лек.

2.5. Значај и циљ истраживања

Добијањем одговарајућих фармакокинетичких једначина за клиренс ванкомицина ствара се могућност да се предвиди доза овог важног антибиотика за сваког појединачног пацијента било

да има нормалну или ослабљену бубрежну функцију, што би омогућило индивидуализацију дозе овог лека код одраслих пацијената у Србији.

Циљ студије

Основни циљ истраживања је испитивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) ванкомицина у популацији одраслих особа са благом до умереном бубрежном инсуфицијенцијом, као и са нормалном бубрежном функцијом, развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса ванкомицина и откривање и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и варијабилност ванкомицина.

У складу са основним циљем постављени су следећи задаци у истраживању:

1. Одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) ванкомицина у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац.
2. Развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса ванкомицина и идентификација и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и интра- и интериндивидуалну варијабилност овог антибиотика у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац.
3. Одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) ванкомицина у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са нормалном бубрежном функцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац.
4. Развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса ванкомицина и идентификација и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и интра- и интериндивидуалну варијабилност овог антибиотика у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са нормалном бубрежном функцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Данас су у свету спроведене бројне популационе фармакокинетичке анализе у циљу одређивања фактора који утичу на клиренс ванкомицина, посебно код пацијената са ослабљеном бубрежном функцијом. Новије анализе урађене су у Кини, Чилеу, Шпанији. Утврђено је да старост пацијената утиче на клиренс ванкомицина. Такође, утврђено је да нефротоксични лекови као што су амфотерицин Б и фуросемид утичу на појаву оштећења бубрега код пацијената који узимају ванкомицин. Обзиром на поменуту корелацију између оштећења бубрега и ванкомицина јасни су разлози због чега рутински треба одређивати концентрацију ванкомицина код болесника са ослабљеном бубрежном функцијом. Доза ванкомицина треба да буде прилагођена индивидуално за сваког пацијента. Испитивање фактора који утичу на фармакокинетiku овог антибиотика, односно његове основне фармакокинетичке параметре као што су клиренс и волумен дистрибуције

до сада није забележено у нашој земљи. Популациона фармакокинетичка анализа омогућава, да се употребом серумских концентрација ванкомицина добијених из рутинске клиничке праксе, идентификују али и квантификују најважнији фактори који утичу на фармакокинетичку ванкомицина и да се прилагоди доза коју је потребно администрирати према индивидуалним потребама сваког пацијента који има нормалну или ослабљену бубрежну функцију (бубрежну инсуфицијенцију).

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање ће бити спроведено као проспективна студија типа „серије случајева“. За спровођење ове студије добијено је одобрење Етичког комитета Клиничког центра у Крагујевцу (у приложеној документацији).

2.7.2. Популација која се истражује

Популација испитаника се састоји одраслих, хоспитализованих пацијената који се лече у Клиничком центру Крагујевац и који примају интравенски ванкомицин. Испитивана популација биће подељена у две групе: једну групу чине пацијенти који имају неки облик бубрежне инсуфицијенције (од благог до умереног облика на основу клиренса креатинина: 60-90 и 30-60 ml/min), док се друга група састоји од пацијената који имају нормалну бубрежну функцију. Испитаници ће бити укључени у студију на основу добровољног пристанка, њиховим упознавањем са студијом усменим и писменим путем, као и потписивањем формулара за Информативни пристанак испитаника.

2.7.3. Узорковање

Испитаници који ће бити укључени у студију мораће да испуњавају следеће критеријуме: да су одрасле особе (старији од 18 година), да су хоспитализовани у Клиничком центру Крагујевац, да примају ванкомицин интравенски дуже од пет дана и да имају нормалну или ослабљену бубрежну функцију (клиренс креатинина у распону од 30 до 90 ml/min).

Искључујући критеријуми су: труднице и дојиље, пацијенти који примају ванкомицин краће од пет дана, пацијенти који имају тешку бубрежну инсуфицијенцију (клиренс креатинина < 30 ml/min) односно који су на хемодијализи као и одбијање учешћа у студији.

Протокол истраживања:

Након 5 дана (потребних за достизања равнотежног стања серумске концентрације ванкомицина) континуиране интравенске примене ванкомицина у болничким условима од пацијената ће се пре јутарње дозе лека узети узорци крви од стране стручног медицинског особља за следеће лабораторијске параметре:

- Одређивање серумске концентрације ванкомицина,
- Одређивање серумског креатинина, албумина, укупног билирубина, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, С реактивног протеина (*C-reactive protein (CRP)*), фибриногена, и proBNP-а (*proBrain Natriuremic Peptide*).

Такође ће се од испитаника узети следећи подаци помоћу посебно дизајнираног упитника: телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе (BMI Body Mass Index), дневна доза и дозни режим ванкомицина, дужина примања ванкомицина, пратећа комедикација као присуство коморбидитета.

Одређивање серумских концентрација ванкомицина као и одређивање поменутих биохемијских параметара вршиће се имунохемијском методом у Централној лабораторији Клиничког центра у Крагујевцу. Сви подаци добијени од испитаника током извођења студије ће се користити само научне сврхе и неће бити дати на увид и/или коришћење другима у циљу поштовања приватности испитаника.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле:

Клиренс креатинина израчунат употребом Cockcroft-Gault-ове формуле на основу вредности серумског креатинина, телесне масе, година и пола пацијента.

Зависне варијабле:

- Серумска концентрација ванкомицина у испитиваној популацији- добијена имунохемијском методом.
- Средња популациона вредност фармакокинетских параметара (клиренс и волумен дистрибуције) ванкомицина- добијена помоћу софтверског пакета NONMEM (Нелинеарно Комбиновање Мешовитих Ефеката).

Збуњујуће варијабле:

- Године старости, пол, телесна тежина и висина испитаника, индекс телесне масе (BMI). Ови подаци ће бити добијени помоћу посебно осмишљеног упитника.
- Коришћење лекова у комедикацији (назив лека, укупна дневна доза) као и присуство коморбидитета. Ови подаци ће бити добијени помоћу посебно осмишљеног упитника.
- Вредности биохемијских параметара пацијента (серумског албумина, укупног билирубина, аспартат аминотрансферазе, аланин аминотрансферазе, С реактивног протеина, фибриногена, и ргоBNP-а). Ови подаци ће бити добијени помоћу посебно осмишљеног упитника.

2.7.5 Снага студије и величина узорка

Одређивање узорка вршено је употребом компјутерског програма G power 3.1.2 при чему су дефинисани почетни параметри за снагу студије, 80%, и вероватноћу грешке првог типа (α) од 0,05 за двосмерно тестирање хипотезе. Средња вредност концентрације ванкомицина, на основу доступних литературних података, износила је 20,49 mg/l са стандардном девијацијом (SD) од $\pm 8,12$ mg/l . На основу наведених параметара применом t-теста израчуната је потребна величина узорка од минимум 39 пацијената, али испитивана популација ће бити удвостручена, односно

најмање 78 пацијента са бубрежном инсуфицијенцијом и 78 пацијената са нормалном бубрежном функцијом, што је укупно најмање 156 испитаника.

2.7.6. Статистичка обрада података

Анализа прикупљених података биће вршена употребом софтверског програма NONMEM-а (верзија 7.3.0), једног од најшире коришћених програма за популациону фармакокинетичку анализу, који за основни статистички критеријум користи минималну објективну функцију (МОФ) која се дефинише као негативни двоструки логаритам вероватноће података.

Процена средње, популационе вредности фармакокинетичких параметара у испитиваним популацијама у првом кораку добиће се употребом наведеног софтвера и одговарајуће субрутине уз коришћење податка из литературе из тзв. базног модела (без испитивања утицаја испитиваних фактора) као и величина њихове интер- и интраиндивидуалне варијабилности поменитих параметара. У следећем кораку вршиће се процес униваријатне селекције где се појединачно испитује утицај сваког фактора (телесне масе, старости и ВМІ испитаника, пола, укупне дневне дозе ванкомицина, клиренса креатинина, серумског албумина, укупног билирубина, аспартат аминотрансферазе, аланин аминотрансферазе, С реактивног протеина, фибриногена, и proBNP-а, утицај комедикације односно различитих лекова које пацијент прима као и утицај претећих обољења) уз придржавање статистичких критеријума за ову анализу (за појединачно испитивање сваког фактора потребна је статистички значајна разлика МОФ-а од 3.84 ($\chi^2=3.841$, $P<0.05$, $df=1$)). Затим се само они фактори који су показали статистичку значајност истовремено убацују градећи на тај начин пун модел. За добијање коначног модела врши се процес уназадне делације сваког појединачног фактора из пуног модела, уз употребу строжијих статистичких критеријума (разлика МОФ-а већа од 6.6 ($\chi^2=6.6$, $P<0.01$, $df=1$) како би се добиле једначине коначног модела. То значи да ће се у форми математичке једначине добити величина утицаја оних фактора који значајно одређују и описују клиренс ванкомицина посебно у обе испитиване популације, као и квантификација тих фактора, уз одређивање интер- и интра-индивидуалне варијабилности.

За процену предиктивних перформанси добијених коначних модела биће урађена интерна валидација употребом bootstrap анализе уз израчунавање средње вредности фармакокинетичких параметара, стандардне девијације (SD), стандардне грешке и 95% интервала поверења за сваки испитивани параметар и обе испитиване варијабилности.

У статистичкој обради података, континуалне варијабле ће бити презентоване као средња вредност \pm стандардна девијација (SD) у тексту и табелама, а категоријске као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли користиће се Студентов t -тест за мале независне узорке, односно алтернативним непараметријским тестом уколико резултати не прате нормалну расподелу, што ће бити утврђено помоћу Колмогоров-Смирнов теста уз коришћење програмског пакета SPSS верзија 18.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Од добијених резултата у овој студији се очекује добијање средњих популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) ванкомицина као и откривање и квантификација свих фактора који у значајној мери утичу на клиренс, интра- и интериндивидуалну варијабилност наведеног антибиотика код две одојене популације одраслих

пацијената (са и без бубрежне инсуфицијенције). Ова врста студије до сада није спровођена у нашој земљи.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Ванкомицин је гликопептидни антибиотик који се најчешће ординира код тешких инфекција изазваних метицилин-резистентним стафилококом, или другим грам позитивним бактеријама. Елиминише се највећим делом преко бубрега, тако да ослабљена бубрежна функција узрокује повећање концентрације ванкомицина у серуму и појаву нефротоксичности код пацијената. Повећан ризик од оштећења бубрега имају пацијенти код којих постоји тешка инфекција и мора се ординирати већа доза овог антибиотика. Терапијски водичи саветују рутинско мерење серумске концентрације овог антибиотика уз препоруку за пожељну серумску концентрацију од око 10 mg/l ванкомицина да би се избегло развијање резистенције, и концентрацију од 15 до 20 mg/l код пацијената са тешким инфекцијама. Дозирање ванкомицина код пацијената са хроничним оштећењем бубрега је посебно проблематично јер се још век не зна да ли су данашњи терапијски водичи довољно прилагођени болесницима са хроничним обољењем бубрега, поготову код већих доза за тешке инфекције стафилококом. Циљ ове студије јесте да идентификује факторе који значајну утичу на фармакокинетичке параметре овог антибиотика и квантификују њихов утицај у циљу индивидуализације дозирања овог антибиотика код сваког пацијента било да има нормалну или ослабљену бубрежну функцију. Студија ће обухватити најмање 156 одраслих, хоспитализованих пацијената у Клиничком центру Крагујевац који примају континуирано ванкомицин дуже од пет дана. Испитивана популација биће подељена у две субпопулације: једну коју чине пацијенти са нормалном бубрежном функцијом и другу која обухвата пацијенте са благим до умереним обликом бубрежне инсуфицијенције. Измерене серумске концентрације и доза ванкомицина, телесна маса, године старости, ВМІ и пол пацијената, вредности лабораторијских параметара (серумског креатинина, албумина, укупног билирубина, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, С реактивног протеина, фибриногена, и proBNP-а) као и лекови у комедикацији и присуство коморбидитета код пацијената ће бити употребљени за развој два одвојена популациона фармакокинетичка модела ванкомицина у испитиваним популацијама. Употребом једног од најчешће коришћеног софтвера у свету за ову анализу–NONMEM подаци ће бити анализирани како би се одредиле средње популационе вредности клиренса и волумена дистрибуције ванкомицина, величине интер- и интраиндивидуалне варијабилности као и дефинисали фактори и одредила величина њиховог утицаја на поменуте фармакокинетичке параметре. На основу добијених резултата претпоставља се да ће се добити средња, популациона вредност клиренса ванкомицина у две одвојене популације одраслих пацијената (са и без бубрежне инсуфицијенције), дефинисати њихови коначни популациони фармакокинетички модели уз идентификацију и квантификацију најзначајнијих фактора који их одређују, као и вредности њихове интер- и интраиндивидуалне варијабилности у обе испитиване популације. Добијањем одговарајућих фармакокинетичких једначина за клиренс ванкомицина ствара се могућност да се предвиди доза овог важног антибиотика за сваког појединачног пацијента било да им нормалну или ослабљену бубрежну функцију, што би омогућило индивидуализацију дозе овог лека код одраслих пацијената у Србији и олакшало дозирање од стране клиничких лекара.

3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Јасмину Миловановић**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија. Проф. др Јасмина Миловановић испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

1. Nikolic VN, Jankovic SM, Dimitrijevic ZM, Sokolovic MJ, Andric BR, Petrovic DS, Jevtovic-Stoimenov TM, Zivanovic S, **Milovanovic JR**. Population Pharmacokinetics of Bisoprolol in Hemodialysis Patients with Hypertension. *Pharmacology* 2016; 97 (3-4): 134-137.

2. Velickovic-Radovanovic RM, Jankovic SM, **Milovanovic JR**, Catic-Djordjevic A, Spasic A A, Stefanovic NZ, Dzodic PLj, Smelcerovic A A, Cvetkovic TP . Variability of mycophenolic acid elimination in the renal transplant recipients - population pharmacokinetic approach. *Renal Failure* 2015; 37 (4): 652-658.

3. Milovanovic O, **Milovanovic JR**, Djukic A, Matovic M, Lucic AT, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of 25-hydroxyvitamin D in healthy young adults. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53(1): 1-8.

4. Milovanovic O, **Milovanovic JR**, Djukic A, Matovic M, Lucic AT, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic SM. Variation in vitamin D plasma levels according to study load of biomedical students. *Acta Pol Pharm*. 2015;72(1): 213-15.

5. Nikolic VN, Jevtovic-Stoimenov T, Velickovic-Radovanović R, Ilic S, Deljanin-Ilic M, Marinkovic D, Apostolović S, Stanojevic D, Zivanovic S, Stefanovic N, Pesic S, Zecevic DR, **Milovanovic JR**, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of bisoprolol in patients with chronic heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(4): 859-65.

6. Nikolic VN, Jankovic SM, Velickovic-Radovanović R, Apostolović S, Stanojevic D, Zivanovic S, Stefanovic N, Pesic S, Jevtovic-Stoimenov T, Djuric J, Markovic V, **Milovanovic JR**. Population pharmacokinetics of carvedilol in patients with congestive heart failure. *J Pharm Sci*. 2013; 102(8): 2851-8.

7. **Milovanovic JR**, Jankovic SM. Population pharmacokinetic of antiepileptic drugs in different populations. *Cent Eur J Med*. 2013; 8 (4): 383-391.

8. **Milovanovic JR**, Jankovic SM. Factors influencing carbamazepine pharmacokinetics in children and adults: population pharmacokinetic analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011; 49(7): 428-36.

9. **Milovanovic JR**, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of lamotrigine in patients with epilepsy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009; 47(12): 752-60.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација, председник
2. **проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. **проф. др Радмила Величковић-Радовановић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан

Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове кандидата Радице Живковић Зарић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука и законом о Универзитету 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. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ испитивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) ванкомицина у популацији одраслих особа са благом до умереном инсуфицијенцијом бубрега као са нормалном функцијом бубрега, развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса ванкомицина и откривање и квантификацију фактора који у значајној мери утичу на клиренс и варијабилност ванкомицина.

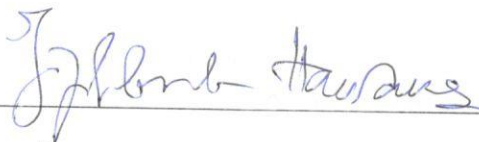
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Радице Живковић Зарић, под називом „Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

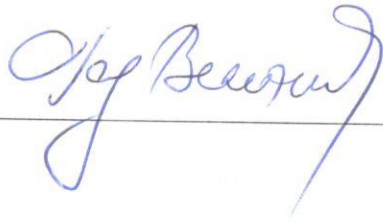
1. проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација, председник



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



3. проф. др Радмила Величковић-Радовановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан



У Крагујевцу, 05.04.2017. године.