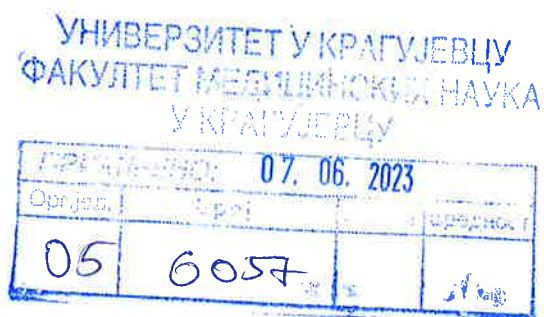


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО - НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-296/19 од 11.05.2023. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Сање Узелац и предложеног ментора за израду докторске дисертације под називом:

**"Упоређење ефикасности и
безбедности нових триазола и ехинокандина у лечењу системске аспергилозе"**

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

1. Доц др Радика Живковић Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. Доц др Ана Пејчић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
3. Проф др Викторија Драгојевић Симић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.

Увидом у приложену документацију, Комисија подноси Научно-наставном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1 Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Аспергилоза је инфекција изазвана гљивицама рода Аспергилус (*Aspergillus*) које су широко распрострањене како у затвореном тако и на отвореном простору. Особе са ослабљеним имунолошким системом, хроничним обољењима јетре или плућа су под високим ризиком од развоја здравствених проблема узрокованих овом гљивицом. Аспергилус изазива различита обољења која варирају од алергијских реакција до по живот опасних инфекција. Најтежи облик аспергилозе је инвазивна аспергилоза. Инвазивна аспергилоза се брзо шири и често је фатална упркос раном третману. Према наводима Centers for Disease Control and Prevention (САД) процењује се да алергијска бронхопулмонална аспергилоза погађа између 1 и 15% пацијената са цистичном фиброзом; да 2,5% одраслих који имају астму такође имају бронхопулмоналну аспергилозу (око 4,8 милиона људи у свету). Са порастом броја прималаца трансплантата органа и матичних ћелија и нових имуносупресивних агенаса расту и инвазивне инфекције аспергилусом. Праћењем броја трансплантација у периоду од 2001-2006. године показано је да је инвазивна аспергилоза најчешћи тип инфекције међу примаоцима трансплантата матичних ћелија, а други најчешћи тип гљивичне инфекције код примаоца трансплантата органа. Једногодишње преживљавање код људи који су имали инвазивну аспергилозу је 59% код примаоца трансплантата органа а 25% међу примаоцима трансплантата матичних ћелија. Триазоли су лекови избора за лечење и превенцију инвазивне аспергилозе. Први азоли коришћени у терпији су били интравенски препарат миконазола и орални облик кетоконазола. Другом генерацијом азола, доступних у другим формулацијама, проширен је спектар антимикотичне активности, безбедности и фармакокинетики. Трећа генерација азола (посаконазол, исавуконазол) има проширен спектар дејства. Предности се огледају у побољшању антифунгалне активности, безбедности, фармакокинетици и формулацији. Тренутно су кључна компонента која се користи у профилакси, пре-емптивно, емпиријски и терапијски у лечењу системских микоза. Показано је да азоли смањују смртност што омогућава клиничарима да направе агресиван медицински и хирушки приступ многим озбиљним болестима.

Тренутно је доступно 37 мета-анализа и систематских прегледа које укључују в
и 20 мета-анализа и систематских прегледа који укључују посаконазол. Неде
студија су што се углавном баве употребом поменути два триазола у профилакт
применом ових лекова у терапији кандидијазе, њиховом применом у одређеној
(ХИВ пацијенти, пацијенти који болују од канцера). До сада нису рађени ни ме
ни систематски преглед који би укључили директно поређење свих нови
ехинокандинима. Ова докторска дисертација треба да пружи квантитативн
сознања о ефикасности и безбедности новијих имидазола (исавуконазол, п
вориконазол), у лечењу инвазивне аспергилозе кроз мета-анализу претходно пу
клиничких студија где су ови лекови били упоређени са терапијом ехиноканди

2.2 Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Мета-анализа клиничких студија које се баве поређењем ефикасности и безбедн
триазола са ехинокандинима у лечењу системске аспергилозе пружиће поуздан
клиничких истраживања ових лекова, јер се базира на систематском оцењивању
истраживачких студија коришћењем квантитативног, формализованог, епиде
дизајна студије. Исход из ове мета-анализе укључиће прецизнији проценат ефек
аспергилозе иновираним триазолима.

2.3 Наслов, циљ и хипотезе докторске дисертације

Наслов: Упоредно ефикасности и безбедности нових триазола и ехиноканди
системске аспергилозе

Циљ:

Основни циљ дисертације је поређење ефикасност и безбедност новијих
(вориконазол, посаконазол, исавуконазол) са ехинокандинима (ка
анидулафунгин, микафунгин) у лечењу системске аспергилозе кроз квант
квалитативну сумацију резултата досадашњих клиничких студија користећи ме
израде мета-анализе.

Хипотезе:

1. Исавуконазол је ефикаснији и безбеднији од ехинокандина (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин) у лечењу инвазивне аспергилозе.
2. Посаконазол је ефикаснији и безбеднији од ехинокандина (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин) у лечењу инвазивне аспергилозе.
3. Вориконазол је ефикаснији и безбеднији од ехинокандина (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин) у лечењу инвазивне аспергилозе.

2.4 Методе истраживања

2.4.1 Врста студије

Истраживање спада у студије секундарног карактера, које обрађују податке добијене у примарним студијама. Метод обраде података из примарних клиничких студија је мета-анализа, која даје сумарне мере ефекта уз процену хетерогености примарних студија.

2.4.2 Популација која се истражује

Популација која се истражује обухвата хоспитализоване пацијенте са системском инфекцијом врстама Аспергилус. Критеријуми за укључивање студија које се баве овом популацијом у мета-анализу су: (1) контролисана клиничке студије на пацијентима оба пола и свих старосних категорија; (2) опсервационе студије; (3) студије на пацијентима код којих је дефинитивно утврђено постојање системске инфекције аспергилусом (изолација узрочника из крви или ткива или хистопатолошки преглед биоптата) или је постављен довољан степен сумње на системску инфекцију кроз позитивне вредности бета-гљукана и/или галактоманана, радиолошку и клиничку слику; (4) постојање довољне статистичке снаге студије (више од 80%); (5) да је у студијама упоређен вориконазол, посаконазол или исавуконазол са леком из групе ехинокандина (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин).

2.4.3 Узроковање

У разматрање за мета-анализе биће укључене све публиковане клиничке студије које се могу пронаћи у базама публикација MEDLINE, SCOPUS, GOOGLE SCHOLAR, SCIndeks,

користећи напредну технику претраживања са израдом више стратегија заснованих на терминима из тезауруса и употреби Булових оператора. У саме мета-анализе укључене су оне клиничке студије које задовоље критеријуме за укључење (а немају критеријуме за неукључење или искључење) и које задовоље критеријуме квалитета: низак ризик од селективности при сврставању пацијената у експерименталну и контролну групу (selection bias), комплетност података о исходу (низак „attrition bias“), низак ризик од одступања при приказивању резултата (reporting bias) и низак ризик од других облика склоности.

2.4.4 Варијабле које се мере у студији

Исходи (зависне варијабле) клиничких студија које улазе у мета-анализе су:

1. Процент клиничког излечења,
2. Процент преживљавања системске инфекције Аспергилусом,
3. Дужина хоспитализације,
4. Квалитет живота,
5. Учесталост релапса и рецидива инфекције,
6. Учесталост свих и појединих врста нежељених догађаја.

Независне варијабле су примена неког од нових триазола (исавуконазол, вориконазол) у експерименталној групи, и примена лека из групе експерименталне контроле (касфофунгин, анидулафунгин, микафунгин) у контролној групи.

Збуњујућих варијабли неће бити, јер су елиминисане кроз дизајн клиничких студија.

2.4.5 Снага студије и величина узорка

У мета-анализе ће бити укључене само клиничке студије које имају снагу већу од 80%. Сваку од клиничких студија ће бити израчуната остварена статистичка снага студије у зависности од величине узорка, разлике у преживљавању и вероватноће грешке првог типа од стране истраживача. Израчувању снаге студије ће бити коришћена формула:

$$\text{Ср.power} = [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)] / (p_1 - p_2)^2 \cdot n$$

Ср.power - снага

p_1 -оčekивана заступљеност једне од вредности дихотоме варијабле (преживљавање) у групи 1

p_2 - оčekивана заступљеност једне од вредности дихотоме варијабле (преживљавање) у групи 2

n – величина узорка

2.4.6 Статистичка анализа

Мета-анализа је статистичка анализа која комбинује резултате појединачних клиничких студија које се баве истим проблемом. Она започиње израдом детаљног протокола у којем су наведени циљ, критеријуми за укључивање и искључивање студија, стратегија претраживања података са публикованим студијама, критеријуми за процену квалитета понуђених публикованих клиничких студија и статистичке методе које ће се употребити за комбиновање резултата појединачних студија.

Све доступне студије треба да се синтетишу, што значи да се комбинују и сумарно прикажу њихови резултати. Постоји више метода синтезе: Сабирање гласова; Тест знака и комбиновање p -вредности. Уколико су у појединачним студијама познате вредности ефекта и број пацијената, тада се израчунава сумарна средња вредност ефекта целе мета- анализе уз пондерисање инверзном варијансом. Када је присутна хетерогеност у појединачним студијама, потребно је одредити да ли и како генерализовати резултате. Разумевање извора хетерогености доводи до ефикаснијег усмеравања стратегија превенције и третмана и резултира идентификацијом нових тема истраживања. Хетерогеност се испитује помоћу два индекса: Q -вредност и I^2 . У зависности од степена хетерогености користи се модел фиксних ефеката (ниска хетерогеност) или модел случајних ефеката (већа хетерогеност) како би се утврдила граница поверења. Један од основних недостатака мета-анализе произлази из необјављивања резултата клиничких студија, посебно оних који не потврђују хипотезу, као и могућност пристрасности истраживача и објављивање искривљених података који доводе до системске грешке. Због тога се у мета-анализи ради елиминација системске грешке применом метода тзв. левак графика. Резултати добијени овим графиком служе за процену средње вредности ефекта за целу мета-анализу. За прорачун средње вредности ефекта користе се две методе: „Одрежи и допуни“ и „Егерове регресије“.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Мета-анализа клиничких студија које се баве поређењем ефикасности и безбедности триазола са ехинокандинима у лечењу системске аспергилозе пружиће поуздане клиничке истраживања ових лекова, јер се базира на систематском оцењивању истраживачких студија коришћењем квантитативног, формализованог, епидемиолошког дизајна студије. Исход из ове мета-анализе укључиће прецизнији проценат ефикасности аспергилозе иновираним триазолима.

Значај ове мета-анализе огледа се и у помоћи медицинском особљу при избору лечење системске аспергилозе. Резултати студије, који ће се заснивати на квантитативном и квалитативном прегледу сложеног и понекад конфликтне литературе, биће нова сазнања заснована на доказима.

Поред тога, резултати мета-анализе даће увид Фонду за здравствено осигурање нових лекова у лечењу системске аспергилозе. С обзиром на то да ће се под овим лековима заснивати на систематском, квантитативном, преферентном експерименталном приступу за добијање и коришћење медицинских информација, имаће поуздане и нове доказе о ефикасности и безбедности триазола.

Са знањем о ефектима и безбедносном профилу нове генерације триазола у лечењу аспергилозе, њиховим поређењем са ехинокандинима, Фонд за здравствено осигурање може да покрене процедуре регистрације још нерегистрованих лекова, како би се њихово стављање на позитивну листу.

2.6 Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Значај ове мета-анализе огледа се и у помоћи медицинском особљу при избору лечење системске аспергилозе. Оригиналност теме ове докторске дисертације огледа се у томе да са знањем о ефектима и безбедносном профилу нове генерације триазола у лечењу системске аспергилозе, њиховим поређењем са ехинокандинима, Фонд за здравствено осигурање може да покрене процедуре регистрације још нерегистрованих лекова, како би се њихово стављање на позитивну листу.

2.7 Кратка биографија и научно истраживачки рад кандидата

Сања Узелац, рођена 27. јуна 1987. године у Задру, општина Задар, Република Хрватска, завршила основну школу Петар II Петровић Његош у Београду 2001. године. Након основне школе, уписала Трећу београдску гимназију, природно-математички смер коју сам завршила са одличним успехом 2005. године. Од 2005. до 2012. године студирала фармацију на Фармацеутском Факултету Универзитета у Београду, смер дипломирани фармацеут. 2012. године стекла звање дипломирани фармацеут/магистар фармације, са просечном оценом 9,42. 2013. године уписала докторске студије на Медицинском Факултету Универзитета у Крагујевцу, смер клиничка и експериментална фармакологија.

2012. године, по завршеним основним студијама, стажирала у Апотекарској установи ЗУА Фарманеа, радила као фармацеут-стажер у апотеци „Трг“. Након годину дана стажирања положила државни фармацеутски испит 2013. године. Од јула 2013. године до октобра 2013. године радила као стручни сарадник у предузећу Кепром, након чега сам се запослила као монитор клиничких испитивања у компанији „Altiora“ где сам радила од новембра 2013. године до јуна 2015. године. Од јуна 2015. године запослена као монитор клиничких испитивања у компанији „Accelsiors“ где сам радила до децембра 2017. године. Од децембра 2017. године запослена у „Pharm-Olam International“ као сениор монитор клиничких испитивања.

Публикације радова:

- **Uzelac Sanja, Živković-Zarić Radica, Radovanović Milan, Ranković Goran, Janković Slobodan.** Efficacy and safety of triazoles versus echinocandins in the treatment of invasive aspergillosis: Meta analysis. *Vojnosanit Pregl* 2020;77(9):974–985. **M23**

3. Предлог ментора

За ментора докторске дисертације кандидата Сање Узелац предлаже се **проф др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација.

3.1 Компетентност ментора

1. **Janković SM**, Đešević M. Advancements in neuroactive peptides in seizures. *Neurother.* 2022;22(2):129-143.
2. Djordjevic Z, Folic M, Petrovic I, Zornic S, Stojkovic A, Miljanovic A, R Jovanovic S, Jovanovic M, **Jankovic S**. An outbreak of Legionnaires' disease in Serbia. *Paediatr Int Child Health.* 2022;42(2):59-66.
3. Abou Ghayda R, Lee KH, Han YJ, Ryu S, Hong SH, Yoon S, Jeong GH, Y HJ, Lee J, Lee JY, Effenberger M, Eisenhut M, Kronbichler A, Solmi M, L Koyanagi A, Radua J, Park MB, Aghayeva S, Ahmed MLCB, Al Serouri A HO, Amir-Behghadami M, Baatarkhuu O, Bashour H, Bondarenko A, Cama Castro F, Cox H, Davtyan H, Douglas K, Dragioti E, Ebrahim S, Ferioli M, Mallah SI, Ikram A, Inoue S, **Jankovic S**, Jayarajah U, Jesenak M, Kakodk Y, Kifle M, Koh D, Males VK, Kotfis K, Lakoh S, Ling L, Llibre -Guerra J, Makurumidze R, Mamun MA, Masic I, Van Minh H, Moiseev S, Nadasdy T, Ńamendys-Silva SA, Yongsi BN, Nielsen HB, Nodjickouambaye ZA, Ohnma A, Owopetu O, Parperis K, Perez GE, Pongpirul K, Rademaker M, Rosa S, S D, Schober P, Singhal T, Tafaj S, Torres I, Torres-Roman JS, Tsartsalis D, Tuychiev L, Vukcevic B, Wanghi G, Wollina U, Xu RH, Yang L, Zaidi Z, S JI. The global case fatality rate of coronavirus disease 2019 by continents income: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(6):2402-2413.
4. Ranković A, Milentijevic I, **Jankovic S**. Factors associated with potent interactions in psychiatric inpatients. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;ejhpharm2022
5. Pejcic AV, Milosavljevic MN, Folic M, Fernandes D, Bentes J, Djesevic M. Amoxicillin-associated Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal systematic review. *J Chemother.* 2022. doi: 10.1080/1120009X.2022.205112
6. **Janković SM**, Janković SV. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacokinetics of Esaxerenone, a Novel Mineralocorticoid Receptor Antagonist: A Review. *Metab Pharmacokinet.* 2022;47(3):291-308.

7. Jovanović M, Milosavljević M, Zdravković D, Živić M, Veličković S, Janković S. Septic arthritis of the temporomandibular joint in adults: Systematic review. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2022;123(4):465-472

4. Научна област докторске дисертације: Медицина

5. Научна област чланова комисије

- др Радица Живковић Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
- др Ана Пејчић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
- др Викторија Драгојевић Симић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у досадашње резултате научно истраживачког рада магистр Сање Узелац, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, истраживања је јасно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета Медицинских Наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Сање Узелац на називом: "Упоређење ефикасности и безбедности нових триазола и ехинокандина системске аспергилозе" и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Радица Живковић Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;

Р. Живковић Зарић

Доц. др Ана Пејчић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;

Ана Пејчић

Проф. др Викторија Драгојевић Симић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Викторија Драгојевић Симић

