

ИМ. БРОЈ: 26-04-2018			
Број	Прилог	Број	
05	5033-1		

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

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-165/23 од 07.03.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Ане Пејчић под називом:

**“Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фаза лечења”.**

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

1. Доц. др Виолета Ирић-Ђурић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник
2. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Фармакологија и токсикологија* и *Клиничка фармација*, члан
3. Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Фармакологија са токсикологијом*, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно научно већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи:

## 2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат Ана Пејчић 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

Ана В. Пејчић рођена је 17.01.1992. године у Јагодини. Основну школу и средњу Медицинску школу је завршила у Ђурији као носилац дипломе „Вук Караџић“ и награде за најбољег ученика генерације.

На Факултету медицинских наука у Крагујевцу дипломирала је 2015. године на смеру Интегрисане академске студије фармације – Магистар фармације, са просечном оценом 9.96, након пет година студирања. Током студија била је носилац награде за најбољег студента генерације 2011, 2012, 2013 и 2014 године, као и похвале за најбољег дипломца 2015. године. Стручни испит за Магистра фармације положила је пред комисијом Министарства здравља Републике Србије 28.04.2016. године. Студент је треће године Докторских академских студија, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија. Положила је све испите из наведеног изборног подручја и усмени докторски испит са просечном оценом 10 (десет).

Од 22.11.2017. године је на стручном усавршавању као волонтер у Служби за клиничку фармакологију, Клиничког центра Крагујевац.

Била је носилац неколико стипендија: 2014/2015. године стипендије Фонда за младе таленте Републике Србије; 2015. године стипендије Фондације за стипендирање и подстицање напредовања најбољих студената, младих научних радника и уметника Универзитета у Крагујевцу као најбољи студент Факултета медицинских наука у Крагујевцу, и 2016. године стипендије Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије за стипендирање студената докторских академских студија и укључивање у научно-истраживачке пројекте Министарства. Од 01.04.2016. године учесник је пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја под називом „Фармаколошка анализа ефеката биолошки активних супстанци на изоловане глатке мишиће гастроинтестиналног и урогениталног тракта човека“.

Учествовала је на више домаћих, и на међународном конгресу као аутор и коаутор презентованих научних радова. У септембру 2017. године учествовала је као предавач по позиву и модератор сесије на XII Балканском конгресу Хумане генетике и 8-ој националној конференцији за ретке болести и лекове сирочиће, у Бугарској. Учесник је бројних курсева, радионица и семинара. Познаје рад на рачунару, говори енглески језик, а похађала је и курсеве немачког и италијанског језика.

## 2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** “Интеракција између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фаза лечења”.

**Предмет:** Акутни коронарни синдром (АКС) представља групу клиничких стања која настају као последица акутне исхемије и/или некрозе миокарда чији је узрок најчешће акутна коронарна лезија настала руптуром атеросклеротичног плака у коронарној артерији са праћењем тромбозом, инфламацијом, вазоконстрикцијом и микроемболизацијом. У 2016. години сирова стопа инциденције АКС у Србији била је 274,7 на 100.000 становника. У иницијалној и дугорочној фази лечења болесника са АКС користи се већи број лекова чији избор и дужина примене зависи од манифестације АКС и одлуке о врсти реперфузивне терапије. Поред тога, болесници са АКС често имају и друге коморбидитете који захтевају дугорочну терапију, па се мора водити рачуна о интеракцијама лекова које могу смањити ефикасност лечења или

довести до pojave neželjenih ishoda. Interakcija između lekova definiše se kao klinički značajna promena u izloženosti i/ili odgovoru na lek koja nastaje kao posledica istovremene primene drugog leka, pri čemu odgovor na lek u ovom slučaju može podrazumevati izmenu njegovog terapijskog efekta ili pojavu neželjenih efekata. Klinički relevantna potencijalna interakcija definiše se kao potencijalna interakcija koja može da utiče na bezbednost terapije u vidu pojave toksičnosti ili gubitka efikasnosti, a koja zahteva pažnju i monitoring od strane zdravstvenih radnika. Otkrivanje faktora koji utiču na njihov broj u pojedinim fazama lečenja bi pomoglo da se definišu konkretne korektivne mere za otklanjanje ili ublažavanje uticaja faktora za koje se pokazalo da postoji jaka povezanost sa posmatranim ishodima, što bi moglo da ima pozitivan uticaj na poboljšanje bezbednosti bolesnika sa AKS i smanjenje troškova lečenja.

#### Хипотезе:

1. Болесници са АКС су изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова у другој фази лечења (од коронарографије до последњег дана хоспитализације).
2. Потенцијалне интеракције између антикоагуланаса и антиагрегационих лекова су најчешће у првој фази лечења болесника са АКС (од првог контакта са здравственом службом до коронарографије).
3. Потенцијалне интеракције између ацетилсалицилне киселине и клопидогрела су најчешће у другој (од коронарографије до последњег дана хоспитализације) и трећој фази лечења (терапија прописана на отпусту из болнице) болесника са АКС.
4. Већи број прописаних лекова је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у свим фазама лечења.
5. Већи број лекара који су прописивали лекове болеснику је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у другој фази лечења.
6. Дужа хоспитализација је удружена са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у другој фази лечења.
7. Већи *Charlson*-ов индекс коморбидитета је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у свим фазама лечења.
8. Године старости болесника су удружене са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у свим фазама лечења.
9. Већи број различитих терапијских група лекова по АТЦ подели који су прописани болеснику је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС у свим фазама лечења.

#### 2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Ана Пејчић, је објавила рад у целости у часопису категорије М23, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

Pejčić A, Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. Ann Ist Super Sanità. 2016;52(1):98-103. doi: 10.4415/ANN\_16\_01\_16\_M23.

#### 2.4. Преглед стања у подручју нестражвања

Акутни коронарни синдром (АКС) представља групу клиничких стања која настају као последица акутне исхемије и/или некрозе миокарда чији је узрок најчешће акутна коронарна лезија настала руптуром атеросклеротичног плака у коронарној артерији са праћећом тромбозом, инфламацијом, вазоконстрикцијом и микроемболизацијом. У иницијалној и дугорочној фази лечења болесника са АКС користи се већи број лекова чији избор и дужина примене зависи од манифестације АКС и одлуке о врсти реперфузионе терапије. Поред тога, болесници са АКС често имају и друге коморбидитете који захтевају дугорочну терапију, па се мора водити рачуна о интеракцијама лекова које могу смањити ефикасност лечења или довести до појаве нежељених исхода.

Интеракција између лекова дефинише се као клинички значајна промена у изложености и/или одговору на лек која настаје као последица истовремене примене другог лека, при чему одговор на лек у сваком случају може подразумевати измену његовог терапијског ефекта или појаву нежељених ефеката. Потенцијална интеракција између лекова дефинише се као прописивање, односно истовремена примена два лека за које се зна да могу ступити у интеракцију, а за њено детектовање користе се базе података као што су *Micromedex*®, *Boonrates*® и *Medscape*®. Клинички релевантна потенцијална интеракција дефинише се као потенцијална интеракција која може да утиче на безбедност терапије у виду појаве токсичности или губитка ефикасности, а која захтева пажњу и мониторинг од стране здравствених радника.

Студије потенцијалних интеракција између лекова код кардиоваскуларних болесника већином су у обзир узимале све болеснике хоспитализоване на одељењу кардиологије или у коронарној јединици интензивне неге. Генерално, показана је висока преваленција потенцијалних интеракција између лекова (и до 97%), а резултати у погледу утицаја већине испитиваних фактора (године старости, пол, број коморбидитета, дужина хоспитализације) су контрадикторни. Конзистентно је показан утицај само броја прописаних лекова. У доступној литератури пронађена је само једна студија која се бавила испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих болесника са АКС. Ова дескриптивна студија била је ограничена само на популацију болесника старијих од 60 година. Анализа 607 рецепата за 119 болесника, показала је да је 99% рецепата садржало барем једну потенцијалну интеракцију између лекова, од којих је према озбиљности 25% било класификовано као тешка интеракција, а 64% као умерена интеракција.

Откривање фактора који утичу на њихов број у појединим фазама лечења би помогло да се дефинишу конкретне корективне мере за отклањање или ублажавање утицаја фактора за које се покаже да постоји јака повезаност са посматраним исходима,

што би могло да има pozitivan uticaj na poboljšanje bezbednosti bolesnika sa AKC i smanjenje troškova lečenja.

## 2.5. Zначај i cilj istraživanja

Originalni naučni doprinos i značaj predloženog ispitivanja ogleda se u obuhvatanju šire populacije nego u prethodnoj studiji, ispitivanju potencijalnih interakcija između lekova u zavisnosti od faza lečenja, kao i ispitivanju faktora čiji uticaj na pojavu potencijalnih interakcija između lekova do sad nije ispitivan u ovoj populaciji bolesnika. Otkrivanje faktora koji utiču na broj potencijalnih interakcija između lekova u pojedinim fazama lečenja bi moglo da posluži za definisanje subpopulacija bolesnika sa visokim rizikom za njihov nastanak, kao i za planiranje uvođenja monitoringa za njihovo rano otkrivanje.

Ciljevi ovog istraživanja su otkrivanje u kojoj fazi lečenja su bolesnici sa AKC izloženi najvećem broju potencijalnih interakcija između lekova, uterđivanje najčešće potencijalne interakcije između lekova kod bolesnika sa AKC u zavisnosti od faza lečenja i ispitivanje faktora koji utiču na broj potencijalnih interakcija između lekova prema kategorijama ozbiljnosti kod bolesnika sa AKC u svakoj od faza lečenja.

## 2.6. Bez a istraživanja sa dosadašnjim istraživanjima

Studije potencijalnih interakcija između lekova kod kardiovaskularnih bolesnika većinom su u obzir uzimale sve bolesnike hospitalizovane na одељењу кардиологије или у короварној јединици интензивне неге. Генерално, показана је висока преваленција потенцијалних интеракција између лекова (и до 97%), а резултати у погледу утицаја већине испитиваних фактора (године старости, пол, број коморбидитета, дужина хоспитализације) су контрадикторни. Конзистентно је показан утицај само броја прописаних лекова.

У доступној литератури провађена је само једна студија која се бавила испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих болесника са АКС. Ова дескриптивна студија била је ограничена само на популацију болесника старијих од 60 година. Анализа 607 рецепата за 118 болесника, показала је да је 99% рецепата садржало барем једну потенцијалну интеракцију између лекова, од којих је према озбиљности 25% било класификовано као тешка интеракција, а 64% као умерена интеракција. У студији је испитивана корелација броја потенцијалних интеракција између лекова у односу на само три варијабле: године старости, број прописаних лекова и дужина хоспитализације. Значајна позитивна корелација је показана само за број прописаних лекова и дужину хоспитализације.

Очекује се да ће студија утврдити најчешће потенцијалне интеракције између лекова код болесника са АКС у зависности од фаза леčenja, као и фазу леčenja у којој су болесници са АКС изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова.

Поред тога, очекује се да се открију фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности у свакој од фаза лечења.

Оригинални научни допринос и значај предложеног испитивања огледа се у обухватању шире популације него у претходној студији, испитивању потенцијалних интеракција између лекова у зависности од фаза лечења, као и испитивању фактора чији утицај на појаву потенцијалних интеракција између лекова до сад није испитиван у овој популацији болесника. Откривање фактора који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова у појединим фазама лечења би могло да послужи за дефинисање субпопулација болесника са високим ризиком за њихов настанак, као и за планирање увођења мониторинга за њихово рано откривање.

## 2.7 Методе истраживања

### 2.7.1 Врста студије

Истраживање представља обсервациону ретроспективну кохортну клиничку студију у коју ће бити укључени болесници са акутним коронарним синдромом.

### 2.7.2 Популација која се истражује

Студијска популација ће обухватити болеснике лечене у оквиру Клинике за кардиологију, Клиничког центра у Крагујевцу, према доле наведеним укључујућим и искључујућим критеријумима.

**Укључујући критеријуми:** болесници стареји од 18 година са постављеном дијагнозом акутног коронарног синдрома који се манифестовао као нестабилна ангина пекторис (МКЕ10: I20.0) или акутни инфаркт миокарда са или без елевације ST сегмента (МКЕ10: I21, I22), који су били подвргнути коронарографији и који су примали барем два лека током хоспитализације у периоду дужем од 24 сата.

**Искључујући критеријуми:** труднице, непотпуна документација, претходно постојећи урођени или стечени поремећаји хемостазе, као и примена лекова који утичу на хемостазу непосредно пре укључивања пацијената у истраживање.

Наведено испитивање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (број 01/14886).

### 2.7.3 Узорковање

У обзир ће бити узети сви болесници који су хоспитализовани у Клиници за кардиологију, Клиничког центра у Крагујевцу, према укључујућим и искључујућим критеријумима у временском периоду до годину дана.

Потенцијална интеракција између лекова је дефинисана у складу са препорукама за системску евалуацију доказа о интеракцијама између лекова:

прописивање, односно истовремена примена два лека за које се зна да могу ступити у интеракцију.

За сваког болесника биће утврђен укупан број потенцијалних интеракција између лекова којима је болесник изложен према свакој од три наведене базе података, као и број различитих типова потенцијалних интеракција у појединим категоријама у односу на озбиљност према свакој од три наведене базе.

*Micromedex*® база (доступна на: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>) класификује потенцијалне интеракције између лекова према озбиљности на следећи начин:

1. Контраиндикована (енгл. *Contraindicated*) – комбинација лекова је контраиндикована за истовремену примену.
2. Тешка (енгл. *Major*) – интеракција може угрожити живот илили захтевати медицинску интервенцију како би се смањили или спречили озбиљни нежељени ефекти.
3. Умерена (енгл. *Moderate*) – интеракција може за последицу имати егзацербацију стања болесника и/или захтевати измену терапије.
4. Блага (енгл. *Minor*) – интеракција има ограничене клиничке ефекте, а манифестације могу да обухвате повећање фреквенције или озбиљности нежељених ефеката, али генерално не би захтевала велику измену терапије.
5. Непознато (енгл. *Unknown*).

*Medscape*® база (доступна на: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>) класификује потенцијалне интеракције између лекова према озбиљности на следећи начин:

1. Контраиндикована (енгл. *Contraindicated*) – комбинација лекова која се никада не сме користити истовремено зато што постоји висок ризик од опасне интеракције.
2. Озбиљна – Користи алтернативу (енгл. *Serious – Use alternative*) – постоји потенцијал за озбиљну интеракцију, потребан је редован мониторинг од стране ординирајућег лекара или постоји потреба за применом алтернативног лека.
3. Пратити пажљиво (енгл. *Monitor closely*) – постоји могућност за значајну интеракцију, мониторинг ординирајућег лекара је вероватно потребан.
4. Блага (енгл. *Minor*) – интеракција је блага, мало вероватна или није значајна.

*Epocrates*® база (доступна на: <https://online.epocrates.com/interaction-check>) класификује потенцијалне интеракције између лекова према озбиљности на следећи начин:

1. Контраиндикована (енгл. *Contraindicated*);
2. Избегавај/користи алтернативу (енгл. *Avoid/use alternative*);
3. Прати/модификуј терапију (енгл. *Monitor/modify therapy*);
4. Саветује се опрез (енгл. *Caution advised*).

Такође, из база података ће бити доузети и доступни подаци о механизму настанка интеракције, очекиваном почетку испољавања, могућем клиничком исходу, саветима о поступку са болесником и поткрепљености интеракције научним доказима.

#### 2.7.4 Варијабле које се мере у студија

1. **Зависна варијабла (исход)** је број потенцијалних интеракција између лекова утврђених према критеријумима релевантних база података до сад утврђених интеракција (*Micromedex*<sup>®</sup>, *Prostates*<sup>®</sup> и *Medscore*<sup>®</sup>).

Примарна независна варијабла су фазе лечења које ће бити подељене у следеће категорије:

1. Прва фаза: од првог контакта са здравственом службом до коронарографије;
2. Друга фаза: од коронарографије до последњег дана хоспитализације;
3. Трећа фаза: терапија прописана на отпусу из болнице.

Додатно, биће испитан утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности у свакој од три фазе лечења. У обзир ће бити узете независне и збуњујуће варијабле наведене даље у тексту. Подаци ће бити добијени увилом у медицинску документацију болесника.

#### Независне варијабле:

1. Број прописаних лекова. Квантитативна варијабла.
2. Број лекара који су болеснику прописивали лекове. Квантитативна варијабла.
3. Дужина хоспитализације у данима. Квантитативна варијабла.
4. *Charlson-ov* индекс коморбидитета. Квантитативна варијабла.

#### Збуњујуће варијабле:

1. Године старости. Квантитативна варијабла.
2. Пол. Квалитативна варијабла са две категорије: мушки пол, женски пол.
3. АКС са присутњом елевацијом ST сегмента. Квалитативна варијабла са две категорије: присутно/одсутно.
4. Вредности лабораторијских параметара (први пут измерене вредности током хоспитализације): *CK*, *CK-MB*, тропонини, уреа, серумски креатинин, број леукоцита, број еритроцита, број тромбоцита, хемоглобин, калијум, *INR*, *aPTT*, гликемија, аспаргат-аминотрансфераза, аланин-аминотрансфераза, укупни билрубин, C-реактивни протеин (*CRP*), укупни холестерол, триглицериди, *LDL*, *HDL*. Варијабле су квантитативне.
5. Вредности виталних параметара на почетку хоспитализације: фреквенција срчаног рада, систолни и дијастолни притисак. Варијабле су квантитативне.
6. Вредност *TIMI* ризик скорa на пријему. Варијабла је квантитативна.



7. Придружени коморбидитети и стања: делиријум, деменција, цирроза јетре, било који степен инсуфицијенције (убрзана, хронична опструктивна болест плућа, астма, срчана инсуфицијенција), равније присутни поремећаји срчаног ритма, анемија, цереброваскуларне болести, преходни инфаркт миокарда/ангина пекторис, компликације током хоспитализације (реинфаркт, крварење компликације, поремећаји срчаног ритма после АКС, инфекција током хоспитализације -- уринарна инфекција, пнеумонија, *Clostridium Difficile* инфекција). Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.
8. Фактори ризика за настанак исхемијске болести срца: хиперлипидемија, дијабетес, хипертензија, породична акардија болести, пушење, гојавност. Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.
9. Број различитих терапеутских група лекова по АТЦ подели који су прописани болеснику (други ниво АТЦ класификације). Варијабла је квалитативна.
10. Податак о алергији на лекове у медицинској документацији. Варијабла је квалитативна са две категорије: присутно/одсутно.
11. Групе прописаних лекова: антиаритмици, антибиотици, антидијабетички, антидепресиви, антикоагуланси, аналгетици... Варијабле су квалитативне са две категорије: присутно/одсутно.
12. Реперфузиона терапија. Квалитативна варијабла са следећим категоријама: перкутана коронарна интервенција, фибрилитичка терапија, операција бајпаса коронарне артерије графтом, без реперфузионе терапије.
13. Долазак болесника службом хитне помоћи у установу. Квалитативна варијабла са две категорије: присутно/одсутно.
14. Време од појаве симптома до пријема. Квалитативна варијабла са следећим категоријама: мање од 2 сата, 2-6 сати, 6-12 сати, 12-24 сата, преко 24 сата.
15. Механичка вентилација. Квалитативна варијабла са две категорије: присутно/одсутно.

### 2.7.5 Снага студије и величина узорка

Прорачун најмање потребне величине узорка заснован је на резултатима претходно публикованог истраживања које је проучавано утицај већег броја варијабли на број потенцијалних интеракција између лекова помоћу мултипле линеарне регресије. За прорачун је коришћен програм *S\*Power 3.1.9.2* и *F* фамилија тестова (*Linear multiple regression: Fixed model, R<sup>2</sup> deviation from zero*). Величина ефекта се за потребе овог теста израчунава на основу вредности квалриране мултипле корелације  $R^2$ .

Како су се у претходно публикованој студији вредности  $R^2$  кретале од 0,275 до 0,637 у зависности од врсте потенцијалне интеракције, величина ефекта је израчуната на основу најмање вредности 0,275 и износила је 0,379. Узимајући у обзир да је жељена снага студије 80%, вероватноћа грешке првог типа (алфа грешка) 5%, величина ефекта  $f^2$  0,379, а укупан број коришћених предиктора 40, израчунато је да укупну величину узорка треба да чини најмање 105 испитаника. Међутим, планирано је да се у студију укључи најмање 200 испитаника.

### 2.7.6 Статистичка обрада података

Статистичка обрада података vrshiће се употребом SPSS софтверског пакета верзија 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, US). Подаци ће бити обрађени методама дескриптивне статистике. За континуалне варијабле биће коришћена средња вредност, медијана, стандардна девијација, опсег а за категоријске варијабле учесталост (проценти). За одређивање нормалности расподеле кумеричких података биће коришћен *Kolmogorov-Smirnov* тест. Уколико подаци прате нормалну расподелу за утврђивање постојања статистички значајне разлике у броју потенцијалних интеракција између три посматране фазе лечења биће коришћена једнофакторска анализа варијансе (ANOVA) поновљених мерења, а ако се утврди постојање статистички значајне разлике биће примењен *Bonferroni* тест. Уколико подаци не прате нормалну расподелу биће коришћена непараметарска алтернатива *Friedman*-ов тест, а уколико се утврди постојање статистички значајне разлике накнадно испитивање би обухватило појединачне *Wilcoxon*-ове тестове ранга, уз *Bonferroni* корекцију алфа вредности.

Утицај независних и збуњујућих варијабли на број потенцијалних интеракција између лекова (свака категорија озбиљности посебно према свакој од три коришћене базе података) у свакој од три посматране фазе лечења посебно биће испитана мултиплом линеарном регресијом. Статистичка валидност регресије биће проверена анализом варијансе ( $F$  вредност) и процентом објашњене варијабилности исхода ( $R^2$ ). Утицај потенцијалних удружених фактора биће процењен на основу коефицијената  $B$  у оквиру регресионе једначине и њихових интервала поверења. Разлика ће се сматрати статистички значајном за  $p < 0,05$ . Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

### 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће студија утврдити најчешће потенцијалне интеракције између лекова код болесника са АКС у зависности од фаза лечења, као и фазу лечења у којој су болесници са АКС изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова. Поред тога, очекује се да се открију фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности у свакој од фаза лечења.

До сада је спроведена само једна студија која се бавила испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС која је била фокусирана само на популацију болесника старијих од 60 година, а испитивана је корелација између броја потенцијалних интеракција између лекова са само три варијабле.

Оригинални научни допринос и значај предложеног испитивања огледа се у обухватању шире популације него у претходној студији, испитивању потенцијалних интеракција између лекова у зависности од фаза лечења, као и испитивању факторачији утицај на појаву потенцијалних интеракција између лекова до сад није испитиван у овој популацији болесника. Откривање фактора који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова у појединим фазама лечења би могло да послужи за дефинисање субпопулација болесника са високим ризиком за њихов наставак, као и за планирање увођења мониторинга за њихово рано откривање.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

На основу резултата ове студије могло би да се дефинишу конкретне корективне мере за отклањање или ублажавање утицаја фактора за које се покаже да постоји јака повезаност са посматраним исходима, што би могло да има позитиван утицај на побољшање безбедности болесника са АКС, смањење стопе смртности, дужине трајања хоспитализације и трошкова лечења.

## 3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже проф. др Горана Давидовића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Историја медицина. Проф. др Горан Давидовић 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

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

1. Ignjatovic V, Pavlovic S, Miloradovic V, Andjelkovic N, Davidovic G, Djurdjevic F, Stolic R, Iric-Cupic V, Simic I, Ignjatovic D.V, Petrovic KJ, Smiljaniv Z, Zeravkovic V, Simovic S, Jovanovic D, Nesic J. Influence of different beta-blockers on platelet aggregation in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *J Cardiovasc Pharmacol and Therap.* 2016; 21(1):44-52.
2. Vasiljevic Z, Krijanac G, Davidovic G, Panic G, Račovanovic S, Mickovski N, Srbljak N, Markovic-Nikolic N, Curic-Parkovic S, Panic M, Cenko E, Manfredi O, Martelli I, Koller A, Badimon L, Bugiardini R. Gender differences in case fatality rates of acute myocardial infarction in Serbia. *Eur Heart J Suppl.* 2014; 16(suppl A): A48-A55.
3. Trninic D, Dilic M, Vasiljevic Z, Kulic M, Srdic S, Dobrijevic N, Sabanovic-Bajramovic N, Begic A, Kukavica N, Vukcevic V, Davidovic G, Panic G, Saric J, Zrnac M, Matic I, Trifunovic N, Martelli I, Cenko E, Manfredi O, Koller A, Badimon L, Bugiardini R. Clinical profile of patients with no-reperfusion therapy in Bosnia and Herzegovina and Serbia. *Eur Heart J Suppl.* 2014; 16 (suppl A): A67-A73.
4. Davidovic G, Iric-Cupic V, Milanov S. Associated influence of hypertension and heart rate greater than 80 beats per minute on mortality rate in patients with anterior wall STEMI. *Int J Clin Exp Med.* 2013; 6(5): 358-366.

5. Simic I, Zdravkovic V, Davidovic G, Ilic-Cupic V, Vucic R, Tasic M, Ignjatovic V. Fractional flow reserve of intermediate lesions on collateral donor coronary arteries after myocardial infarction. Arch Biol Sci. 2013, 65 (2): 571-576.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област Клиничка и експериментална фармакологија.

#### 5. Научна област чланова комисије

1. Доц. др Виолета Ирић-Ђулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник
2. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Фармакологија и токсикологија* и *Клиничка фармација*, члан
3. Доц. др Валентина Њиклић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Кипу за ужу научну област *Фармакологија са токсикологијом*, члан

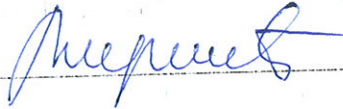
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидата, Ана Пејчић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Предложени ментор је компетентан за спровођење истраживања и има довољно педагошког искуства неопходног за израду овакве докторске дисертације.

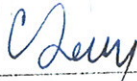
Анализирајући постављене циљеве, као и планиран метод рада, те очекиване резултате, комисија је мишљења да Научно-наставно веће Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу одобри израду докторске дисертације под називом „Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фаза лечења“.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Виолета Ирић-Ђупић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник



Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Фармакологија и токсикологија* и *Клиничка фармација*, члан



Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Фармакологија са токсикологијом*, члан



У Крагујевцу, 25.03.2018. године