

ОБРАЗАЦ 3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ

28. 03. 2025

Преглед			
Орг. јед.			Оредност
	05	2156	

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа замедицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 25.9.2024. године (број одлуке: 01-9007/28-3) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Популациона токсикокинетика карбамазепина”, и испуњености услова кандидата Владана Лукића, доктора медицине и предложеног ментора Викторија Драгојевић Симић, редовни професор за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације: Популациона токсикокинетика карбамазепина
1.2. Научна област докторске дисертације: Медицинске науке
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања У Клиници за ургентну и клиничку токсикологију Војномедицинске академије (ВМА) у Београду лечени су пацијенти код којих је дошло до акутног тровања карбамазепином. Студија ће обухватити све пацијенте који су имали акутно самотровање, испуњавају критеријуме за укључивање и лечени су у јединици интензивне неге. Дијагноза тровања постављана је на основу анамнезе, клиничке слике и токсиколошко-хемијских испитивања. Ова студија спада у групу ретроспективне серије случајева („case series“). Студија ће бити урађена у склопу пројекта „Популациона токсикокинетика антиепилептика и корелација са клиничким исходима и директним медицинским трошковима код пацијената након самотровања овом групом лекова”, за које је Етички одбор ВМА дао одобрење (бр. 18/2022).

Добијањем токсикокинетичке једначине клиренса карбамазепина и његове варијабилности, добија се могућност да се предвиди његова елиминација за сваког пацијента понаособ. Индивидуализација лечења акутног самотровања је основа и циљ рационалне терапије, посебно када је реч о лековима који су чест узрок тровања. Ово би била прва токсикокинетичка студија карбамазепина у популацији пацијената након акутног самотровања наведеним леком у Србији, а према нама доступној литератури и прва популациона токсикокинетичка студија карбамазепина у свету.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Демографски фактори и фактори везани за сам лек (старост, пол, укупна ингестирана доза карбамазепина, време ингестије, формулација лека и истовремени унос етил алкохола) утичу на клиренс карбамазепина, а тиме и на ефикасност и брзину лечења акутног тровања наведеним леком.
2. Испољени токсични ефекти карбамазепина (хипотензија која је захтевала примену допаминске стимулације, хипертензија, повраћање, рабдомиолиза, пнеумонија) имају значајан утицај на његов клиренс након акутног тровања.
3. Праћени биохемијски параметри пацијената (ниво креатин киназе, број леукоцита, еритроцита, вредности хемоглобина, хематокрита, број тромбоцита, вредности гликемије, креатинина, укупних серумских протеина, албумина, аспартат аминотрансферазе, аланин аминотрансферазе и Ц-реактивног протеина) имају значајан утицај на клиренс карбамазепина у испитиваној популацији након акутног тровања овим леком.
4. Примењене терапијске процедуре (хемодијализа, седација, примена медицинског угља, примена бикарбоната) имају значајан утицај на клиренс карбамазепина у испитиваној популацији пацијената након акутног тровања овим леком.
5. На основу постављеног популационог токсикокинетичког модела карбамазепина и процене наведених испитиваних ефеката на његов клиренс, могуће је дефинисање токсикокинетичке једначине клиренса и одређивање његове варијабилности код пацијената након акутног тровања овим леком.

1.3.3. План рада

Преглед литературе:

Детаљно истраживање досадашњих студија о фармакокинетици и токсикокинетици карбамазепина.

Идентификација постојећих токсикокинетичких модела у литератури и анализа њихове применљивости на популацију у Србији.

Прикупљање података:

Прикупљање анамнестичких, демографских, клиничких и биохемијских података од пацијената.

Мерење концентрација карбамазепина у серуму методом течне хроматографије.

Анализа података:

Уношење података у NOTEPAD++ и анализа коришћењем NONMEM програма.

Моделовање структурних параметара токсикокинетице као што су клиренс и волумен дистрибуције карбамазепина.

Развој популационог токсикокинетичког модела:

Примена одговарајућих NONMEM субрутина за развој модела.

Идентификација утицаја демографских и клиничких фактора на клиренс карбамазепина.

Верификација и валидација модела:

Процена тачности и прецизности добијеног модела.

Валидација резултата и поређење са постојећим подацима у литератури.

Тумачење резултата:

Анализа добијених резултата и процена значаја утицаја различитих фактора на клиренс карбамазепина.

Дефинисање токсикокинетичке једначине клиренса карбамазепина.

Писање и одбрана дисертације:

Припрема финалне верзије дисертације.

Одбрана истраживања пред ментором и комисијом.

1.3.4. Методе истраживања

Студијом ће бити обухваћени само пацијенти код којих су прикупљени тачни анамнестички или хетероанамнестички подаци о дози и времену ингестије лека, доказано је присуство токсичних концентрација карбамазепина у крви и дошло је до развоја клиничке слике акутне интоксикације. Критеријуми искључења: пацијенти са токсичним концентрацијама карбамазепина код којих нису добијени сигурни подаци о времену и дози ингестираног лека.

Узорак је креиран у складу са теоријом „погодног“ узорка, укључиће све пацијенте у испитиваној популацији који испуњавају критеријуме за укључивање током периода испитивања, али не испуњавају критеријуме за искључење.

Од сваког болесника, лекара из пратње или члана породице, прикупљани су следећи демографски и клинички подаци: старост, пол, укупна ингестирана доза карбамазепина, време ингестије, формулација лека коју је користио (таблете са тренутним или модификованим ослобађањем) и истовремени унос етил алкохола.

Такође су забележени сви токсични ефекти који су се испољили како током транспорта, тако и током хоспитализације у Клиници: поремећаји стања свести, хипотензија која је захтевала примену допаминске стимулације, хипертензија, поремећаји срчаног ритма, повраћање, рабдомиолиза, пнеумонија.

Забележене су и вредности основних биохемијских параметара (креатин киназа, број леукоцита, еритроцита, вредности хемоглобина, хематокрита, број тромбоцита, вредности гликемије, креатинина, укупних серумских протеина, албумина, аспартат аминотрансферазе, аланин аминотрансферазе и Ц-реактивног протеина).

Такође, евидентиране су све примењиване терапијске процедуре током лечења (хемодијализа, седација, примена медицинског угља, примена бикарбоната), као и информације о лековима који су ординирани пацијентима.

Узимање узорка крви и издвајање серума

Одмах по пријему болесника у Одељење за тријажу и реанимацију, венепункцијом је узимано 20 ml крви ради постављања дијагнозе тровања.

Од укупне количине узете крви узет је узорак од приближно 5 ml у циљу мерења концентрације карбамазепина. Серум је затим одвојен центрифугирањем на 3000 обртаја у минути током 10 минута да би се припремио за анализу методом течне хроматографије. Преостали узорак крви је коришћен за биохемијску анализу и одређивање нивоа етил алкохола.

Након хоспитализације у Клиници, на основу испољене клиничке слике тровања, а у циљу планирања терапијских процедура лечења, по индикацијама које је поставио ординирајући лекар, узимани су додатни узорци крви ради утврђивања контролних концентрација карбамазепина. Одређивање концентрације карбамазепина

У аналитичкој лабораторији Одељења за токсиколошку хемију Института за токсикологију и фармакологију Центра за контролу тровања ВМА мерене су концентрације карбамазепина. Мерења концентрације су вршена по претходно валидираној методи ВМА 26.

Методом техником течне хроматографије (HPLC, High Performance Liquid Chromatography) у спрези са PDA детектором, одређиване су концентрације карбамазепина. Инструментацију су сачињавали: HPLC Waters 2695 XE Separations Module, Photodiode Array Detektor 2669, Monitor HP 7950, колона Symmetry® C8 (wat054270) и претколона Sentry Guard Symmetry® C18 (wat054225). Као аналитички стандард за валидацију методе коришћен је Carbamazepine C₄₀₂₄-1G SIGMA-ALDICH. Комплетан поступак сепарације и екстракције карбамазепина је детаљно раније описан.

Д) Фармакокинетичка и статистичка анализа

Прикупљене податке од болесника, биће унете у NOTEPAD ++ програм. Након уноса података приступиће се софтверској анализи података уз употребу NONMEM програма. Из библиотеке NONMEM програма биће селектоване субрутинe, модела са једним одељком, које најбоље дефинишу токсикокинетичку испитиваног лека.

У развоју популационог токсикокинетичког модела (ПТМ) волумена дистрибуције и клиренса карбамазепина биће коришћен приступ у три корака. У првој фази ове анализе биће коришћен релевантни потпрограм из PREDPP библиотеке NONMEM-а, да би се добио основни структурни модел (без разматрања утицаја варијабле) на клиренс и волумен дистрибуције. На овај начин се анализирају унети подаци да би се одредиле типичне средње вредности волумена дистрибуције и клиренса карбамазепина у испитиваној популацији.

У другој фази изградње популационог токсикокинетичког модела, развијаћемо пуни модел, као процес униваријантне селекције, који подразумева индивидуално укључивање коваријанти у базни модел, да би се појединачно испитао појединачни утицај сваког фактора (старост, пол, укупна унесена доза карбамазепина, вредности основних биохемијских параметара, присуство токсичних ефеката, примена антибиотика и других лекова). Да утврдимо како појединачне варијабле утичу на базни модел, користићемо линеарне и нелинеарне технике. Статистички критеријум који овај програм користи је минимална објективна функција (МОФ). МФО се дефинише као негативни двоструки логаритам вероватноће и сматра се значајном ако је ефекат коваријанте у односу на основни модел праћен смањењем МФО од најмање 3.84 ($p < 0.05$). Након тога све варијабле које су показале статистичку значајност биће укључене, а што ће резултирати креирање пуног модела.

Да би се добио финални модел свака коваријанта из пуног модела биће подвргнута процесу уназадне делеције. Овде је неопходно испунити знатно строжије статистичке услове, тј. смањење МОФ од 6.64 ($p < 0.01$). Коваријабле које испуне овај услов биће једине укључене у коначни токсикокинетички модел карбамазепина.

Поред изградње финалног токсикокинетичког модела клиренса карбамазепина у испитиваној популацији, потребно је испунити и следеће додатне захтеве популационе токсикокинетичке анализе: смањење интер – и интра – индивидуалне (резидуалне) варијабилности, побољшање дијаграма расејања предвиђених вредности (PRED) наспрам измерених концентрација (DV) пондерисаних резидуала (WRES) у односу на предвиђене концентрације (PRED), од базалног до финалног модела.

Током извођења токсикокинетичке анализе добиће се процене средњих популационих вредности клиренса и волумена дистрибуције карбамазепина, вредности интра- и интериндивидуалне варијабилности у популацији, а подред наведеног добиће се и величине предиктивних грешака. Предиктивне грешке користићемо за процену биаса и прецизности добијених модела.

На крају популационе токсикокинетичке анализе извршићемо валидацију финалног модела у циљу процене предиктивног учинка и могућности клиничке примене добијеног финалног токсикокинетичког модела клиренса карбамазепина „bootstrap“ методом. Ова непараметријска метода користи методологију поновног узорковања која укључује значајан број репликација података (неколико стотина или хиљада), замену из скупа индекса и узорковање од појединачних пацијената као јединице узорковања. Програм NONMEM биће коришћен за анализу варијабилности ових вредности након што је сваки сет података за покретање уклопљен у коначни модел да би се креирале процењене вредности параметара токсикокинетике за покретање. Израчунате средње вредности процењених токсикокинетичких параметара, заједно са 2,5–97,5 перцентила из скупа података за покретање, упоређени су са процењеним фармакокинетичким параметрима из коначног модела.

Б) Снага студије и величина узорка

За потребе израчунавања студијског узорка због недостатака података из студија које су се бавиле токсикокинетичким испитивањима карбамазепина, урађена је пилот студија серумских концентрација карбамазепина код пацијената након акутног самотровања. Из добијене аритметичке средине и стандардне девијације (30.19 ± 10.58) измерених концентрација карбамазепина, код болесника након акутног самотровања наведеним леком, уз $\alpha = 0.05$ и снагу студије од 0,8 израчуната је потребна величина узорка од око 69 испитаника.

1.3.5. Циљ истраживања

1. Одређивање средњих популационих токсикокинетичких параметара клиренса и волумена дистрибуције карбамазепина, антиепилептика и стабилизатора расположења, као једног од најчешће коришћених лекова које пацијенти користе за покушај суицида.
2. Развијање популационог токсикокинетичког модела карбамазепина.
3. Процена ефеката демографских фактора и фактора везаних за сам лек (старост, пол, укупна ингестирана доза карбамазепина, време ингестије, формулација лека и истовремени унос етил алкохола) на клиренс карбамазепина у популацији пацијената у Србији након акутног тровања овим леком.
4. Процена токсичних ефеката карбамазепина (хипотензија која је захтевала примену допаминске стимулације, хипертензија, повраћање, рабдомиолиза, пнеумонија) на његов клиренс у српској популацији.
5. Процена ефеката праћених биохемијских параметара пацијената (ниво креатин киназе, број леукоцита, еритроцита, вредности хемоглобина, хематокрита, број тромбоцита, вредности гликемије, креатинина, укупних серумских протеина, албумина, аспартат аминотрансферазе, аланин аминотрансферазе и Ц-реактивног протеина) на клиренс карбамазепина у српској популацији.
6. Процена ефекта примењених терапијских процедура током лечења (хемодијализа, седација, примена медицинског угља, примена бикарбоната) на клиренс карбамазепина у српској популацији.
7. Дефинисање токсикокинетичке једначине клиренса карбамазепина и одређивање његове варијабилности код пацијената након акутног самотровања.

1.3.6. Резултати који се очекују

Претпостављамо да ћемо након завршетка студије добити средње популационе токсикокинетичке параметре клиренса и волумена дистрибуције карбамазепина и величине интра- и интериндивидуална варијабилности популације болесника након акутног самотровања наведеним леком. Токсикокинетички модели које добијемо треба да прецизно да опишу који фактори и у којој мери прецизно утичу на клиренс овог лека.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Сажетак

Карбамазепин, антиепилептик и стабилизатор расположења, често је коришћен у покушајима суицида. Иако је његова фармакокинетика проучавана, недостаје токсикокинетичка анализа у случајевима акутног тровања. Овај рад има за циљ развој популационог токсикокинетичког модела карбамазепина код пацијената након акутног тровања, уз анализу демографских фактора и клиничких параметара. Добијање модела клиренса карбамазепина може омогућити индивидуализацију лечења и оптимизацију терапијских процедура.

Кључне речи: карбамазепин, популациона, токсикокинетика

Циљеви истраживања

1. Одређивање популационих токсикокинетичких параметара клиренса и волумена дистрибуције карбамазепина код пацијената након покушаја суицида.
2. Развој популационог токсикокинетичког модела карбамазепина.
3. Процена ефеката демографских фактора и карактеристика лека на клиренс карбамазепина.
4. Процена токсичних ефеката на клиренс карбамазепина.

5. Процена утицаја биохемијских параметара на клиренс карбамазепина.
6. Процена ефеката терапијских процедура на клиренс карбамазепина.
7. Дефинисање токсикокинетичке једначине клиренса карбамазепина и његове варијабилности.

Хипотезе истраживања

1. Демографски и фактори лека утичу на клиренс карбамазепина.
2. Токсични ефекти карбамазепина значајно утичу на клиренс.
3. Биохемијски параметри пацијената утичу на клиренс карбамазепина.
4. Терапијске процедуре имају утицај на клиренс карбамазепина.
5. Могуће је дефинисати токсикокинетички модел клиренса за индивидуализацију терапије.

Материјал и методе

Врста студије

Ретроспективна студија „case series” на пацијентима који су акутно тровали карбамазепином и лечени у Клиници за ургентну и клиничку токсикологију ВМА.

Испитаници

Пацијенти са потврђеном дијагнозом акутног тровања карбамазепином, код којих су доступни тачни подаци о дози и времену ингестије. Искључени су пацијенти без поузданих података.

Узимање узорка крви и мерења

По пријему пацијента, узима се 20 ml крви, од чега 5 ml за мерење концентрације карбамазепина течном хроматографијом (HPLC). Преостали узорак се користи за биохемијске анализе.

Аналитичке методе

Концентрације карбамазепина у серуму мерене су у аналитичкој лабораторији Одељења за токсиколошку хемију ВМА методом HPLC.

Статистичка анализа

Подаци ће бити анализирани софтвером NONMEM за развој популационог токсикокинетичког модела.

У оквиру представљања резултата истраживања, исти ће бити изложени на јасан и прегледан начин, како текстуално, тако и табеларно и графички. Овај приступ омогућиће детаљно и свестрано разматрање добијених података, са циљем да се истакну најважнији налази и уоче значајни трендови. У дискусији ће бити обухваћени сви релевантни радови који су претходно спроведени у сличним или повезаним истраживањима, како би се добијени резултати адекватно интерпретирали и упоредили са постојећим теоријским и практичним сазнањима. Овим ће се пружити дубљи увид у контекст истраживања и прецизно објаснити значај добијених података.

Такође, литература ће бити коришћена и интегрисана у све делове дисертације, чиме ће бити обезбеђена чврста научна основа и уважавање свих претходних истраживања која су релевантна за ову тему. Референце ће бити пажљиво усклађене са методолошким оквиром истраживања и уједно ће допринети јасноћи и научној валидности целокупног рада.

Референце:

1. Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. An update. ClinPharmacokinet.

1986;11(3):177–198. doi: 10.2165/00003088-198611030-00001

2. Charlier B, Coglianesi A, De Rosa F, et al. The effect of plasma protein binding on the therapeutic monitoring of antiepileptic medications. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1208. doi: 10.3390/pharmaceutics13081208
3. Weaver DF, Camfield P, Fraser A. Massive carbamazepine overdose: clinical and pharmacologic observations in five episodes. *Neurology*. 1988;38(5):755–759. doi: 10.1212/wnl.38.5.755
4. Djordjević S, Kilibarda V, Vucinic S, et al. Toxicokinetics and correlation of carbamazepine salivary and serum concentrations in acute poisonings. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(5):389–393. doi: 10.2298/VSP1205389D
5. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1981;9(4):503–512. doi: 10.1007/BF01060893
6. Yukawa E. Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modelling from information generated during the routine clinical care of patients. *J Clin Pharm Ther*. 1999;24(2):103–113. doi: 10.1046/j.1365-2710.1999.00204.x
7. Roberts DM, Buckley NA. Pharmacokinetic considerations in clinical toxicology: clinical applications. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(11):897–939. doi: 10.2165/00003088-200746110-00001
8. Winnicka RI, Topaciński B, Szymczak WM, et al. Carbamazepine poisoning: elimination kinetics and quantitative relationship with carbamazepine 10,11-epoxide. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):759–765. doi: 10.1081/clt-120015836
9. Lionte C, Bologna C, Sorodoc V, et al. Biomarkers of inflammation and inflammation-related indexes upon emergency department admission are predictive for the risk of intensive care unit hospitalization and mortality in acute poisoning: a 6-year prospective observational study. *Dis Markers*. 2021;2021:4696156. doi: 10.1155/2021/4696156
10. Harding J, Kemper M, Weissman C. Midazolam attenuates the metabolic and cardiopulmonary responses to an acute increase in oxygen demand. *Chest*. 1994;106(1):194–200. doi: 10.1378/chest.106.1.194

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Иако је у терапијску примену уведен пре више од шест деценија, карбамазепин и даље представља лек прве терапијске линије код пацијента са генерализованим тонично клоничним и парцијалним нападима и један од најчешће коришћених антиепилептика (1,2). Тако честу употребу карбамазепин дугује његовој доброј ефикасности и безбедности у терапијским дозама. У протеклом периоду овај лек је у неурологији поред епилепсије своје место пронашао и у лечењу тригеминалне и глософарингеалне неуралгије. Данас се у психијатрији користи профилактички, код пацијената са биполарним афективним поремећајима (3).

Због својих карактеристика: уског терапијског индекса, стварања активног метаболита, високе интер – и интраиндивидуалне варијабилности, високог степена везивања за протеине плазме, као и високог потенцијала за ступање у интеракцију са другим лековима, карбамазепин спада у лекове за које је обавезан терапијски мониторинг (ТДМ) (4). Он спада у групу лекова кога пацијенти најчешће користе у циљу суицида, па стога, с обзиром на наведено, постоји и реална потреба да се уради популациона токсикокинетичка анализа.

Испитивања фармакокинетице карбамазепина су бројна, како у свету, на различитим популацијама пацијената и добним групама (5,6), модели карбамазепина се користе у популационој анализи за процену интеракције са лековима (7), а урађене се и две велике студије у нашој земљи (8,9), али нема, у нама доступној литератури, ни једне урађене токсикокинетичка анализе. Концентрација се мери валидираном методом (10)

Reference

1. Beydoun A, DuPont S, Zhou D, Matta M, Nagire V, Lagae L. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure*. 2020;83:251-63.
2. Milligan TA. Epilepsy: A Clinical Overview. *Am J Med*. 2021; 134(7):840-7.
3. Grunze A, Amann BL, Grunze H. Efficacy of Carbamazepine and Its Derivatives in the Treatment of Bipolar Disorder. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):433. doi: 10.3390/medicina57050433.
4. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(3):227-38.
5. Yip VLM, Pertinez H, Meng X, Maggs JL, Carr DF, Park BK, Marson AG, Pirmohamed M. Evaluation of clinical and genetic factors in the population pharmacokinetics of carbamazepine. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(6):2572-88.
6. Fujita Y, Murai M, Muraki S, Suetsugu K, Tsuchiya Y, Hirota T, Matsunaga N, Ieiri I. Population Pharmacokinetic Analysis of Drug-Drug Interactions Between Perampanel and Carbamazepine Using Enzyme Induction Model in Epileptic Patients. *Ther Drug Monit*. 2023;45(5):653-9.
7. Ngo LT, Yun HY, Chae JW. Application of the Population Pharmacokinetics Model-Based Approach to the Prediction of Drug-Drug Interaction between Rivaroxaban and Carbamazepine in Humans. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 May 2;16(5):684. doi: 10.3390/ph16050684
8. Миловановић Ј. Популациона фармакокинетика антиепилептика у различитим старосним групама. Докторска дисертација. Крагујевац: Медицински факултет у Крагујевцу; 2010.
9. Миловановић Д. Утицај генског полиморфизма метаболизујућих ензима СYP3A5, СYP2C8 И СYP1A2 на ефикасност и безбедност терапије карбамазепином код деце. Докторска дисертација. Крагујевац: Факултет медицинских наука у Крагујевцу; 2017.
10. Dordević S, Kilibarda V, Stojanović T. Determination of carbamazepine in serum and saliva samples by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Vojnosanit Pregl*. 2009; 66(5): 347-52.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

На основу увида у приложену Пријаву докторске дисертације, Комисија за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Владана Лукића закључује да кандидат испуњава све формалне и суштинске услове предвиђене Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Предложена тема кандидата Владан Лукића припада научној области за коју је Факултет медицинских наука у Крагујевцу матична и уједно представља релевантну област истраживања. Постављене истраживачке хипотезе, стање у подручју истраживања, предложени садржај, методологију и очекиване резултате, научни и практични допринос дисертације, закључује се да је предложена тема кандидата Владана Лукића актуелна и још увек недовољно истражена. На основу анализе приложеног материјала и донетих закључака, Комисија за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Владана Лукића предлог Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Већу за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу да донесе одлуку којом се, кандидату Владану Лукићу, одобрава израда докторске дисертације под називом „Популациона токсикокинетика карбамазепина“.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Владан Лукић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:
Докторске академске студије , 2007. година
2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):
<p>Доктор Владан Лукић рођен је 18.10.1978. године у Прокупљу. Основну школу и Гимназију завршио је у Куршумлији. Медицински факултет Универзитета у Нишу завршио је 2005. године, са просечном оценом 8.01 и тиме стекао звање доктора медицине. Приправнички стаж обавио је у Војној болници у Нишу, а стручни испит положио 2006. године. Након тога као начелник санитарске службе радио је у Бригади везе у Београду до септембра 2012. године. Специјализацију из клиничке фармакологије завршио је у Војномедицинској академији, а специјалистички испит је положио 11.07.2016. године, са одличном оценом. Од тада је запослен као Лекар у Одељењу за експерименталну токсикологију и фармакологију Националног Центра за контролу тровања Војномедицинске академије, све до децембра 2019 године, када је постављен на дужност Начелник одељења за тријажу и реанимацију болесника Клинике за ургентну и клиничку токсикологију НЦКТ-а.</p> <p>Академске докторске студије изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија, на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписао је школске 2007/08. године. Усмени докторски испит положио је у марта 2013. године, са оценом осам. Као асистент ангажован је у настави на Медицинском факултету Универзитета одбране, на предметима Фармакологија и Клиничка фармакологија од 2019. године.</p> <p>Стални члан Конзилијума за резервне антибиотици и нерегистроване лекове ВМА је од 2016. године, а Секретар је Комисије за лекове ВМА од 2018. године. Аутор је и коаутор у радовима објављеним у домаћим и међународним часописима.</p>
2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):
<p>Досадашњи научно-истраживачки рад кандидата Владана Лукића је усмерен на нежељене реакције лекова и популациона токсикокинетичка истраживања карбамазепина и његовог метаболита карбамазепин -10, 11-епоксида. Кандидат Владан Лукић је активни учесник на конференцијама, семинарима и симпозијумима и аутор је научних радова у научно-стручним часописима.</p>
2.5. Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број ¹ , категорија):
<ol style="list-style-type: none"> 1. Janković S, Bojović D, Vukadinović D, Daglar E, Janković M, Laudanović D, Lukić V, Misković V, Potpara Z, Projović I, Cokanović V, Petrović N, Folić M, Savić V. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis. <i>Vojnosanit Pregl.</i> 2010;67(10):819-24. doi: 10.2298/vsp1010819j. M23 2. Lukić V, Kovačević A, Rančić N, Dragojević-Simić V. GYNECOMASTIA AS ADVERSE EFFECT OF MAPROTILINE - Case report. <i>Medical Data</i> 2017;9(2): 123-127. ISSN 1821-1585. M52 3. Lukić V, Obradović S, Cerović S, Kovačević A, Rančić N, Dragojević Simić V. CUTANEOUS VASCULITIS AS ADVERSE EFFECT OF METOPROLOL - CASE REPORT. <i>Medical Data</i> 2022; 14(1-2): 19-23 ISSN 1821-1585. M53 4. Lukić V, Janković SM, Petrović NZ, Vucinić S, Jović Stosić J, Djordjević S, Dragojević-Simić V. Population toxicokinetics of carbamazepine and its metabolite carbamazepine-10,11-epoxide in adults. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol.</i> 2024; 21:1-9. doi: 10.1080/17425255.2024.2381555. M21
2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом

¹Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На бази увида у предложену Пријаву докторске дисертације и имајући у виду чињеницу да кандидат има објављених неколико научних радова из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације, а као приви аутор је објавио један рад у целини у часопису категорије M21 може се констатовати да кандидат испуњава све формалне и суштинске услове предвиђене Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Тема коју је кандидат Владан Лукић предложио за докторску дисертацију припада научној области за коју је Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу матичан и представља научно релевантну област истраживања. На основу увида у дефинисани предмет и циљеве истраживања, предложени садржај, методологију и очекиване резултате, као и научни и практични допринос закључено је да је тема коју је пријавио кандидат Владан Лукић актуелна и још увек недовољно истражена. На основу анализе приложеног материјала и донетих закључака, Комисија за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Владана Лукића упућује предлог Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Већу за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, да донесе одлуку којом се кандидату Владану Лукићу одобрава израда докторске дисертације под насловом „Популациона токсикокинетика карбамазепина“.

3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Викторија Драгојевић Симић

3.2. Звање и датум избора:

редовни професор, 28.02.2013.

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Медицинске науке/Фармакологија и токсикологија

3.4. НИО у којој је запослен:

Медицински факултета Универзитета одбране у Београду

3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Lukic V, Jankovic SM, Petrovic NZ, Vucinic S, Jovic Stosic J, Djordjevic S, **Dragojevic-Simić V**. Population toxicokinetics of carbamazepine and its metabolite carbamazepine-10,11-epoxide in adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2024; 21:1-9. doi: 10.1080/17425255.2024.2381555. **M21**
2. Stepovic M, **Dragojevic Simic V**, Zivanovic Macuzic I, Simic R, Vekic S, Sekulic M, Radovanovic S, Maricic M, Sorak M, Suljagic V, Vojinovic R, Rancic N. The last 3 decade of vaccination coverage in the Balkan and Eastern Europe countries with reference to the impact of the COVID-19 pandemic. *Front Pharmacol*. 2024; 6;15:1278771. doi: 10.3389/fphar.2024.1278771. **M21**
3. Rancic N, Todorovic M, Stepovic M, Vekic S, Kostic D, Ratkovic M, Radevic S, Simic R, **Dragojevic Simic V**. Medical cost of breast cancer services in Serbia between 2010 and 2019: national data report. *Front Public Health*. 2024; 28;12:1378886. doi: 10.3389/fpubh.2024.1378886. **M22**

4. Miljković MN, Rančić N, Kovačević A, Cikota-Aleksić B, Skadrić I, Jačević V, Mikov M, **Dragojević-Simić V**. Influence of Gender, Body Mass Index, and Age on the Pharmacokinetics of Itraconazole in Healthy Subjects: Non-Compartmental Versus Compartmental Analysis. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:796336. doi: 10.3389/fphar.2022.796336 **M21**
5. Perić A, Rančić N, **Dragojević-Simić V**, Milenković B, Ljubenović N, Rakonjac B, Begović-Kuprešanin V, Šuljagić V. Association between Antibiotic Use and Hospital-Onset *Clostridioides difficile* Infection in University Tertiary Hospital in Serbia, 2011-2021: An Ecological Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(9):1178. doi: 10.3390/antibiotics11091178 **M21**
6. **Dragojevic Simic V**, Miljkovic M, Stamenkovic D, Vekic B, Ratkovic N, Simic R, Rancic N. An overview of antiviral strategies for coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection with special reference to antimalarial drugs chloroquine and hydroxychloroquine. *Int J Clin Pract.* 2021; 75: e13825. doi: 10.1111/ijcp.13825. **M22**
7. Stamenkovic DM, Selvaraj S, Venkatraman S, Arshad A, Rancic NK, **Dragojevic-Simic VM**, Miljkovic MN, Cattano D. Anesthesia for patients with psychiatric illnesses: a narrative review with emphasis on preoperative assessment and postoperative recovery and pain. *Minerva Anesthesiol.* 2020 May 29. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14259-7. **M22**
8. Rančić N, Vavić N, Cikota-Aleksić B, Magić Z, Mikov M, Bokonjić D, Šegrt Z, **Dragojević-Simić V**. The relationship between tacrolimus concentration - dose ratio and genetic polymorphism in patients subjected to renal transplantation. *Vojnosanit Pregl* 2018; 75(2): 147-153. **M23**
9. **Dragojević-Simić V**, Kovačević A, Jačević V, Rančić N, Djordjević S, Kilibarda V, Mikov M, Bokonjić D. Bioequivalence study of two formulations of itraconazole 100 mg capsules in healthy volunteers under fed conditions: a randomized, three-period, reference-replicated, crossover study. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14(9): 979-988. **M21**
10. Kovačević A, Rancic N, Segrt Z, Dragojevic-Simic V. Pharmaceutical expenditure and burden of non-communicable diseases in Serbia. *Front Pharmacol* 2016; 7: 373. doi: 10.3389/fphar.2016.00373. **M21**

3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predloženom temom doktorске disertacije (autori, naslov rada, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

1. Lukic V, Jankovic SM, Petrovic NZ, Vucinic S, Jovic Stosic J, Djordjevic S, **Dragojevic-Simić V**. Population toxicokinetics of carbamazepine and its metabolite carbamazepine-10,11-epoxide in adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2024 Jul 21:1-9. doi: 10.1080/17425255.2024.2381555. **M21**
2. Miljković MN, Rančić N, Kovačević A, Cikota-Aleksić B, Skadrić I, Jačević V, Mikov M, **Dragojević-Simić V**. Influence of Gender, Body Mass Index, and Age on the Pharmacokinetics of Itraconazole in Healthy Subjects: Non-Compartmental Versus Compartmental Analysis. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:796336. doi: 10.3389/fphar.2022.796336 **M21**

<p>3. Rančić N, Vavić N, Cikota-Aleksić B, Magić Z, Mikov M, Bokonjić D, Šegrt Z, Dragojević-Simić V. The relationship between tacrolimus concentration - dose ratio and genetic polymorphism in patients subjected to renal transplantation. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2018; 75(2): 147-153. M23</p> <p>4. Dragojević-Simić V, Kovačević A, Jačević V, Rančić N, Djordjević S, Kilibarda V, Mikov M, Bokonjić D. Bioequivalence study of two formulations of itraconazole 100 mg capsules in healthy volunteers under fed conditions: a randomized, three-period, reference-replicated, crossover study. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i>. 2018; 14(9): 979-988. M21</p>
<p>3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?</p>
<p>ДА</p>
<p>3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):</p>
<p>Викторија Драгојевић Симић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду, ужа научна област фармакологија и токсикологија испуњава све услове Стандарда 9, Правилника о стандардима и поступку за акредитацију студијских програма на високошколским установама, у делу који се односи на докторске студије. Уједно, налази се на листи ментора акредитованог студијског програма ДАС - Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Такође, проф. др Викторија Драгојевић Симић има довољан број референци којима се доказује комплетност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације и има искуства у менторисању пријаве, изради и одбрани докторске дисертације.</p>
<p>4. Подаци о предложеном коментору</p>
<p>4.1. Име и презиме предложеног коментора:</p>
<p>[унос]</p>
<p>4.2. Звање и датум избора:</p>
<p>[унос]</p>
<p>4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:</p>
<p>[унос]</p>
<p>4.4. НИО у којој је запослен:</p>
<p>[унос]</p>
<p>4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):</p>
<p>[унос]</p>
<p>4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):</p>
<p>[унос]</p>
<p>4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?</p>

[изаберите]

4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):


[унос]

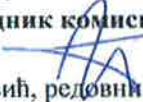
5. ЗАКЉУЧАК

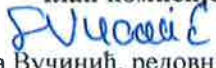
На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Владану Лукићу одобри израда докторске дисертације под насловом „Популациона токсикокинетика карбамазепина” и да се за ментора/коментора именује Викторија Драгојевић Симић, редовни професор / [име и презиме коментора], [звање].


*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN


Чланови комисије:


Слободан Јанковић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу
фармакологија и токсикологија
Председник комисије


Наташа Ђорђевић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу
фармакологија и токсикологија
Члан комисије


Славица Вучинић, редовни професор
Медицински факултета Универзитета одбране у
Београду
фармакологија и токсикологија
Члан комисије


Јасмина Јовић Стошић, редовни професор
Медицински факултета Универзитета одбране у
Београду
фармакологија и токсикологија
Члан комисије


Милош Милосављевић, доцент
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу
фармакологија и токсикологија
Члан комисије

