

ОБРАЗАЦ 6

ПРИМЉЕНО: 23. 12. 2024.			
Орг.јед.	Број	Прилог	Бредност
05	13963		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 25.9.2024. године (број одлуке: IV-03-667/43) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника”, кандидата Ивана Миловановића, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор доц. др Ана Пејчић, доцент за ужу научну област Фармакологија и токсикологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ
О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1.Наслов докторске дисертације:
Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Ова докторска дисертација је написана на 92 стране и садржи 7 поглавља (Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература). Резултати студије су приказани кроз 22 табеле и 9 слика. Попис литературе се састоји од 185 референци. Циљеви ове докторске дисертације били су утврђивање најчешћих потенцијалних интеракција између лекова и њихових карактеристика код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту, утврђивање постојања разлике у броју потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту и испитивање фактора који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања ове докторске дисертације су потенцијалне интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника. Потенцијална интеракција између лекова била је дефинисана као прописивање тј. истовремена примена два лека за које се зна да могу ступити у

интеракцију. Сprovedеним истраживањем утврђене су најчешће потенцијалне интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту и њихове карактеристике. Такође, испитано је да ли постоји разлика у броју потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту и утврђени су фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

У оквиру истраживања спроведеног приликом израде ове докторске дисертације било је дефинисано више примарних и секундарних хипотеза. Све полазне хипотезе су јасно и прецизно дефинисане и произилазе из циљева истраживања.

Примарне хипотезе:

1. Најчешће потенцијалне интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника укључују комбинацију диуретика и нестероидних антиинфламаторних лекова. – Ова хипотеза није потврђена. Најчешћа комбинација лекова која је учествовала у потенцијалним интеракцијама између лекова на пријему била је између индапамида и периндоприла, током хоспитализације између атропина и неостигмина, а на отпусту између левофлосацина и периндоприла.
2. Хоспитализовани уролошки болесници су најчешће изложени потенцијалним интеракцијама између лекова које укључују фармакодинамски механизам настанка. – Ова хипотеза је потврђена. У свим посматраним фазама фармакодинамски механизам настанка био је доминантан.
3. Број потенцијалних интеракција између лекова код уролошких болесника је већи током хоспитализације у односу на број потенцијалних интеракција између лекова на пријему и на отпусту. – Ова хипотеза је потврђена. Укупан број потенцијалних интеракција, као и број потенцијалних интеракција у оквиру појединачних категорија (B, C, D, X) био је највећи током хоспитализације, а најмањи на пријему.

Секундарне хипотезе:

1. Већи број прописаних лекова је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту. – Ова хипотеза је потврђена.
2. Већи број лекара који су прописивали лекове болеснику је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника током хоспитализације. – Ова хипотеза није потврђена. Није показано постојање утицаја броја лекара који су прописивали лекове на број потенцијалних интеракција између лекова.
3. Дужа хоспитализација је удружена са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника током хоспитализације и на отпусту. – Ова хипотеза је делимично потврђена. Дужа хоспитализација је била повезана са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова само током хоспитализације и то за категорију D потенцијалних интеракција.
4. Већи Charlson-ов индекс коморбидитета је удружен са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту. – Ова хипотеза није потврђена. Није показан утицај Charlson-овог индекса коморбидитета на број потенцијалних интеракција између лекова ни у једној од посматраних фаза.
5. Године старости болесника су удружене са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту. – Ова хипотеза није потврђена. Године старости су биле повезане са појавом

мањег броја потенцијалних интеракција између лекова током хоспитализације за категорију D потенцијалних интеракција.

Резултати ове докторске дисертације су адекватно одговорили на све постављене циљеве и хипотезе истраживања.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методологија истраживања је прецизно и јасно описана и усклађена је са постављеним циљевима и хипотезама студије. Истраживање представља опсервациону ретроспективну кохортну клиничку студију у коју су били укључени хоспитализовани уролошки болесници према јасно дефинисаним укључујућим и искључујућим критеријумима. За ово истраживање постоји одобрење Етичког одбора Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу. Студијска популација је обухватила болеснике лечене у оквиру Клинике за урологију Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу. Сви болесници који су били хоспитализовани у Клиници за урологију Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу били су узети у обзир према укључујућим и искључујућим критеријумима у временском периоду од 1. јануара 2023. године до 28. децембра 2023. године. У студију је било укључено укупно 220 испитаника. Зависну варијаблу (исход) чинио је број потенцијалних интеракција између лекова који је био утврђен на основу критеријума Lexicomp® базе података до сад утврђених интеракција. За сваког болесника био је утврђен укупан број потенцијалних интеракција између лекова којима је болесник изложен, као и број потенцијалних интеракција према појединим категоријама озбиљности. Такође, из Lexicomp® базе били су преузети и доступни подаци о механизму настанка интеракције, тежини интеракције (тешка [енгл. Major], умерена [енгл. Moderate], блага [енгл. Minor]) информације о зависности интеракције од одређених фактора (ако је примењиво, нпр. старост, начин примене, итд.), могућем клиничком исходу, саветима о поступку са болесником и класификацији у односу на поткрепљеност интеракције научним доказима (одлична [енгл. Excellent], добра [енгл. Good], задовољавајућа [енгл. Fair] и слаба [енгл. Poor]). Примарну независну варијаблу чиниле су фазе у процесу хоспитализације које су биле подељене у следеће категорије: пријем, хоспитализација (хоспитални боравак на Клиници за урологију) и отпуст. Поред тога, испитан је и утицај већег броја секундарних независних и збуњујућих варијабли на укупан број потенцијалних интеракција између лекова, као и на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности (B, C, D, X) на пријему, током хоспитализације и на отпусту. Подаци су били добијени увидом у медицинску документацију болесника. Статистичка обрада података извршена је употребом SPSS софтверског пакета верзија 18. Подаци су били обрађени методама дескриптивне статистике, при чему су за континуалне (квантитативне) варијабле били коришћени средња вредност, медијана, стандардна девијација и опсег, а за категоријске варијабле учесталост (проценти). Да би се испитала нормалност расподеле нумеричких података коришћен је Kolmogorov-Smirnov тест. С обзиром на то да подаци нису пратили нормалну расподелу, даље је коришћен непараметарски Friedman-ов тест како би се испитало да ли постоји статистички значајна разлика у броју потенцијалних интеракција између три посматране фазе у процесу хоспитализације. Након утврђивања постојања статистички значајне разлике, накнадно испитивање је подразумевало употребу појединачних Wilcoxon-ових тестова ранга, уз Bonferroni корекцију алфа вредности (ревидирани алфа ниво за утврђивање статистичке значајности након примене Bonferroni корекције за три поређења тј. теста износио је $0,05/3=0,0167$). Утицај независних и збуњујућих варијабли на укупан број потенцијалних интеракција између лекова, као и на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности (B, C, D, X) на пријему, током хоспитализације и на отпусту испитан је мултиплом линеарном регресијом користећи методу елиминације варијабли „уназад“ (енгл. „backward elimination“) при чему је вероватноћа вредности F за елиминацију предиктора била постављена на $\leq 0,1$. Дихотомне категоријске варијабле биле су означене вредностима 0 и 1 (нулом је означено одсуство, а јединицом присуство категоријске варијабли, осим у случају

пола, где је женски пол био означен нулом, а мушки пол јединицом). Статистичка валидност регресије проверена је на основу резултата анализе варијансе (F вредност) и процента објашњене варијабилности исхода (R²). За процену утицаја потенцијалних удружених фактора на исход коришћене су вредности коефицијената B у оквиру регресионе једначине и њихових 95% интервала поверења. Сматрало се да постоји статистички значајна разлика у случају вредности $p < 0,05$. Резултати су приказани табеларно и графички. Карактеристике потенцијалних интеракција између лекова (механизам настанка, тежина интеракције, поткрепљеност научним доказима, могући клинички исходи, савети за поступак са болесником) приказане су графички у виду броја потенцијалних интеракција на 100 болесника.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

У оквиру ове докторске дисертације била су дефинисана два примарна циља и један секундарни циљ.

Примарни циљеви:

1. Утврдити најчешће потенцијалне интеракције између лекова и њихове карактеристике код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.
2. Утврдити да ли постоји разлика у броју потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.

Секундарни циљ:

1. Испитати факторе који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих уролошких болесника на пријему, током хоспитализације и на отпусту.

Сви задати циљеви су јасно и прецизно формулисани и у потпуности су били испуњени.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Најважнији резултати истраживања спроведеног у оквиру ове докторске дисертације су садржани у следећим закључцима:

- Више од половине уролошких болесника било је изложено барем једној потенцијалној интеракцији између лекова на пријему (57,3%) и отпусту (63,6%), док је 95% било изложено током хоспитализације.
- Постојала је значајна разлика у броју потенцијалних интеракција између лекова између три посматране фазе у процесу хоспитализације, како у погледу укупног броја потенцијалних интеракција између лекова, тако и у погледу броја у оквиру појединачних категорија потенцијалних интеракција. Укупан број потенцијалних интеракција, као и број потенцијалних интеракција у оквиру појединачних категорија (B, C, D, X) био је највећи током хоспитализације, а најмањи на пријему.
- У свим фазама највећи проценат комбинација лекова који ступају у потенцијалне интеракције припадао је категорији C (Пратити терапију), при чему је фармакодинамски механизам настанка по типу синергизма био доминантан. Већина потенцијалних интеракција била је умерене тежине, док је поткрепљеност научним доказима већине потенцијалних интеракција између лекова била задовољавајућа.
- Најчешћа комбинација лекова која је учествовала у потенцијалним интеракцијама између лекова на пријему била је између индапамида и периндоприла (могућ исход је појачан хипотензивни и нефротоксични ефекат периндоприла), током хоспитализације између атропина и неостигмина (могућ исход је смањен терапијски ефекат ових лекова), а на отпусту између левофлосацина и периндоприла (могућ исход је појачан аритмогени ефекат левофлосацина и

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

појачан нефротоксични ефекат периндоприла).

- Најчешћа потенцијална интеракција категорије X (Избежавати комбинацију) на пријему била је између ипратропијума и тиотропијума (могућ исход је појачање антихолинергичких ефеката), током хоспитализације између диклофенака и кеторолака (могућ исход је појачање нежељених/токсичних ефеката кеторолака тј. адитиван ризик за појаву крварења и озбиљних нежељених ефеката нестероидних антиинфламаторних лекова), а на отпусту између амјодарона и левофлоксацина (могућ исход је продужење QTc интервала).

- Кардиоваскуларни ефекти са могућим утицајем на крвни притисак, фреквенцију или ритам рада срца били су најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова у све три фазе (на пријему, током хоспитализације и на отпусту).

- Најчешћи савет за поступак са болесником у случају потенцијалних интеракција на пријему и током хоспитализације односио се на праћење крвног притиска, а на отпусту на праћење нивоа гликемије.

- Са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова без обзира на категорију потенцијалне интеракције у барем једној фази били су удружени следећи фактори: дужина хоспитализације (хоспитализација), аритмије (пријем и отпуст), деменција (пријем и отпуст), било који степен инсуфицијенције бубрега (отпуст), малигно обољење (отпуст), оперативно лечење током хоспитализације (отпуст), број прописаних лекова (пријем, хоспитализација и отпуст), бронходилататори (пријем, хоспитализација и отпуст), нестероидни антиинфламаторни лекови (хоспитализација), антиагрегациони лекови (хоспитализација), антипсихотици (пријем и отпуст), антикоагуланси (пријем, хоспитализација и отпуст), антиепилепсици (пријем и хоспитализација), препарати гвожђа (пријем и отпуст), препарати калцијума (отпуст), антидијабетици (пријем, хоспитализација и отпуст), АСЕ инхибитори (пријем, хоспитализација и отпуст), диуретици (пријем и отпуст), хипоурикемици (пријем), бета-блокатори (хоспитализација), инхибитори протонске пумпе (пријем и отпуст), статини (пријем) и блокатори канала за калцијум (хоспитализација).

- Са појавом мањег броја потенцијалних интеракција између лекова без обзира на категорију потенцијалне интеракције у барем једној фази били су удружени следећи фактори: старост (хоспитализација), исхемијска болест срца (пријем, хоспитализација и отпуст), хипертензија (пријем, хоспитализација и отпуст) и развој инфекције током хоспитализације (хоспитализација).

- Ефекат једног фактора (бубрежне колике) зависио је од фазе лечења и категорије потенцијалне интеракције: био је позитиван предиктор броја потенцијалних интеракција категорије X (Избежавати комбинацију) током хоспитализације, а негативан предиктор броја потенцијалних интеракција категорије D (Размотрити измену терапије) на отпусту.

- Здравствени радници би требало да обрате посебну пажњу на болеснике код којих су присутни фактори који могу повећати број потенцијалних интеракција и да код њих редовно врше скрининг на потенцијалне интеракције између лекова.

Резултати ове докторске дисертације су публиковани у једном оригиналном научном раду који је објављен у часопису индексираном на SCI листи:

1. Milovanović IR, Pejčić AV. Drug-drug interactions in hospitalized urological patients: a retrospective cohort study. Pharmacology. 2024. DOI: 10.1159/000540427 M22

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним претраживањем база података "PubMed/MEDLINE" и "KoBSON" уз коришћење следећих кључних речи: "drug-drug interactions", "urological patients", "urology" и "cohort study" нису пронађене студије истог

дизајна и методологије.

Извештај о провери докторске дисертације на плагијаризам показао је минималан степен преклапања који је био последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, општих места и претходно публикованих резултата који су проистекли из истраживања спроведеног у оквиру ове докторске дисертације и фраза које су коришћене у истраживањима која су имала примењену сличну методологију, а биле су спроведене у другим популацијама испитаника.

Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Ивана Миловановића под називом „Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника“ представља резултат оригиналног научног рада.

1.9.Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Резултати ове докторске дисертације дају значајан допринос разумевању проблематике потенцијалних интеракција између лекова у популацији хоспитализованих уролошких болесника: идентификована је фаза у којој су болесници изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова, лекови који најчешће учествују у њима, као и фактори који утичу на њихов број. У пракси ови резултати могу помоћи у дефинисању субпопулација хоспитализованих уролошких болесника са високим ризиком за настанак потенцијалних интеракција између лекова, као и за планирање увођења мониторинга за њихово рано откривање и конкретних корективних мера за отклањање или ублажавање утицаја фактора за које је показано да су значајно повезани са бројем потенцијалних интеракција, а што може имати позитиван утицај на побољшање безбедности хоспитализованих уролошких болесника и смањење трошкова лечења.

1.10.Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата Ивана Миловановића под називом „Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника“ у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актом Факултета медицинских наука и општим актом Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Интеракције између лекова код хоспитализованих уролошких болесника“, кандидата Ивана Миловановића, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:

Проф. др Дејана Ружић Зечевић, ванредни
професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

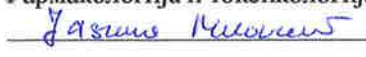
Фармакологија и токсикологија


Председник комисије

Проф. др Јасмина Миловановић, редовни
професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Фармакологија и токсикологија


Члан комисије

Проф. др Владимир Банчевић, редовни професор

Медицински факултет Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду

Хирургија


Члан комисије