



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-186/28 од 16.03.2022. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Александра Ранчића** под називом:

“Анализа фармакокинетичких и фармакодинамичких параметара меропенема код критично оболелих пацијената”.

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

1. **Доц. др Ана Пејчић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. **Доц. др Ненад Зорнић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **Проф. др Валентина Николић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан.

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Александар Ранчић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1 Кратка биографија кандидата

Александар Ранчић рођен је 01. јануара 1982. године у Пироту. Основну школу и гимназију (Природно-математички смер) завршио је у Пироту. На Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу на одсеку Хемија дипломирао је 2010. године, са општим успехом 8,70 (оценом дипломског рада 10) чиме је стекао звање дипломирани хемичар - мастер.

У Институту за јавно здравље Крагујевац, у периоду 2012 – 2013. године обавља волонтерски рад на Одељењу санитарне хемије и стручно се усавршава за физичко-

хемијска испитивања применом модерних инструменталних техника које захтевају рад на савременим апаратима (*GC/MS, HPLC, IC, FTIR, ICP-OES, TOC* и *UV/VIS*).

Од 2015. године, је запослен у Институту за јавно здравље Крагујевац на Одељењу Санитарне хемије у оквиру Центра за хигијену и хуману екологију, као здравствени сарадник-аналитичар у екотоксиколошкој лабораторији. Стручни испит за здравствене сараднике је положио 2015. године. Обавља послове хемијских испитивања за проверу исправности и безбедности ваздуха, вода (воде за пиће, сирове, површинске и отпадне воде), земљишта, хране, дијететских производа и предмета опште употребе. Ради на усавршавању постојећих и увођењу нових аналитичких метода.

Студент је докторских академских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на изборном подручју Клиничка и експериментална фармакологија. Бави се структурним и биолошким испитивањем фенолних молекула, изолованих из неких врста лишајева, одређивањем садржаја метала и биолошким испитивањима гљива, фармакокинетичким и фармакодинамичким испитивањима лекова. Говори енглески и руски језик.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: “Анализа фармакокинетичких и фармакодинамичких параметара меропенема код критично оболелих пацијената”.

Предмет: Одређивање фармакокинетичких карактеристика меропенема, процена фармакокинетичког (ФК) / фармакодинамичког (ФД) профила при различитим режимима дозирања меропенема, одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) меропенема у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем и развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса меропенема и идентификација и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и варијабилност (интра- и интериндивидуалну) меропенема у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем.

Хипотезе:

1. Претпоставља се да ће на ФК/ФД карактеристике меропенема значајно утицати режим дозирања у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у Универзитетском клиничком центру Крагујевац (УКЦК).
2. Вредности фармакокинетичких параметара меропенема у испитиваној популацији се не разликују значајно од вредности истих параметара овог антибиотика у популацијама сличних карактеристика из других центара.
3. Претпоставља се да ће године старости значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.

4. Претпоставља се да ће дневна доза примењеног меропенема значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.

2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат Александар Ранчић је објавио рад у целини у часопису категорије M51 који се публикује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

1. **Rančić A.** Methods for determination of meropenem concentration in biological samples. *Ser J Exp Clin Res.* 2022. doi: 10.2478/sjecr-2022-0005. **M51**

2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Критично оболели пацијенти су они код којих су дијагностиковане компликације углавном узроковане физиолошком нестабилношћу, која често доводи до инвалидитета или смрти у кратком временском периоду (за неколико минута или сати). Овим пацијентима је потребно континуирано праћење и вештачка подршка према једном или више виталних органа, због чега су они углавном хоспитализовани у јединицама интензивне неге (*intensive care unit – ICU*). Критична болест је производ једног или више патофизиолошких процеса која без медицинске интервенције резултира морбидитетом или смртношћу. Међутим, шансе за опоравак се повећавају брзом идентификацијом, одговарајућом дијагнозом и третманом уз поседовање вештина лекара да препознају критично оболелог пацијента и подстакну одговарајуће почетно лечење. Код пацијената са критичном болешћу, чији је узрок тешка инфекција као што је менингитис, упала плућа и септички шок, исходи се могу побољшати раном применом адекватно дозираних антибиотика.

Меропенем је карбапенемски антибиотик широког спектра, који се користи за лечење инфекција проузрокованих многим Грам-позитивним, Грам-негативним и анаеробним бактеријама. Након интравенске примене брзо продире у већину телесних течности и ткива, док се елиминише углавном преко бубрега. Због тога је код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом потребно прилагођавање дозе овог антибиотика. Бактерицидна активност меропенема као β -лактамског антибиотика је временски зависна. Величина која најбоље описује ефикасност деловања меропенема је временски проценат дозног интервала у коме је концентрација слободног лека у плазми изнад минималне инхибиторне концентрације (*minimal inhibitory concentration – MIC*) лека према циљном патогену ($\%T > MIC$). Вредност овог параметра за оптималну бактерицидну активност меропенема не треба да буде мања од 40%, док за лечење тежих инфекција $\%T > MIC$ може бити и 100%.

Режими дозирања антибиотика се разликују у зависности од здравственог стања пацијената. Код критично оболелих пацијената патофизиолошке промене могу променити фармакокинетику антибиотика и самим тим њихову ефикасност, јер неки фактори као што су акутна бубрежна инсуфицијенција, сепса, политраума, асцитес и дренажа течности са места инфекције, могу утицати на варирање концентрације

антибиотика у серуму ових пацијената. Према неким резултатима, концентрација слободног β -лактамског антибиотика у серуму критично оболелих пацијената треба да буде четири пута већа од *MIC* изолованог организма током целог интервала примене, чиме се обезбеђује максимално бактерицидно деловање и минимизира појава резистенције на антибиотике. С друге стране, дозирање β -лактамских антибиотика код критично оболелих пацијената је нарочито тешко због специфичних ФК/ФД својстава ових антибиотика, као што су хидрофилност, мали волумен дистрибуције и доминантна ренална елиминација.

2.5. Значај и циљ истраживања

Резултати овог истраживања треба да допринесу дефинисању стратегије дозирања меропенема која представља прави изазов у популацији критично оболелих пацијената како би се постигао најбољи ефекат примењене терапије, снизио проценат субдозираних и предозираних пацијената, смањили трошкови лечења и развој резистенције на антибиотике.

Циљеви овог истраживања су:

1. Одређивање фармакокинетичких (ФК) карактеристика меропенема у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у Универзитетском клиничком центру Крагујевац (УКЦК).
2. Процена ФК/ФД профила при различитим режимима дозирања меропенема у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.
3. Одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) меропенема у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.
4. Развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса меропенема и идентификација и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и варијабилност (интра- и интериндивидуалну) меропенема у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Неколико студија је до сада испитивало фармакокинетику меропенема код критично оболелих пацијената. Примећено је постојање високих вредности волумена дистрибуције и клиренса, али са значајном хетерогеношћу међу до сада објављеним студијама, која је у неким случајевима била чак и више него двоструко већа. На пример, вредности клиренса меропенема у до сада објављеним студијама су се углавном кретале у просеку од 4,2 L/h до чак 15,4 L/h и генерално су корелирале са вредностима клиренса креатинина. Остале коваријанте са значајним утицајем на клиренс меропенема које су до идентификоване у неким популационим фармакокинетичким студијама су обухватале факторе попут брзине гломеруларне филтрације, дијализе и телесне масе. Једна од студија која је испитивала интраиндивидуалну варијабилност у фармакокинецици меропенема између првог и

четвртог дана терапије показала је да упркос повећању просечне вредности клиренса креатинина са 63,9 mL/min на 79,1 mL/min, волумен дистрибуције, клиренс и *AUC* меропенема су остали непромењени. Поред тога, студије су показале да време инфузије меропенема значајно утиче на %*T>MIC*. Једна студија показала је да је након 48 сати терапије применом 1 g меропенема три пута дневно у 30-минутној инфузији дошло до адекватног *T>MIC* код 74,7% пацијената за *MIC* од 1 mg/L, док је за *MIC* од 16 mg/L само дозни режим меропенема од 2 g три пута дневно у продуженој инфузији која је трајала 2 сата довео до *T>MIC>40%*. Имајући у виду да код критично оболелих пацијената патофизиолошке промене могу променити фармакокинетику антибиотика и самим тим њихову ефикасност и да могу утицати на варирање концентрације антибиотика у серуму ових пацијената, као и примећену хетерогеност међу до сада спроведеним студијама, постоји потреба за новим истраживањима у овој области.

2.7 Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

Истраживање ће бити спроведено као проспективна опсервациона студија по типу „серије случајева”.

2.7.2 Популација која се истражује

Популација испитаника ће се састојати од критично оболелих пацијената који се лече у УКЦК и примају меропенем интравенски. У студију ће бити укључени критично оболели пацијенти са тешким инфекцијама (менингитис, пнеумонија, сепса, септични шок и фебрилна неутропенија) изазваним мулти резистентним Грам-негативним бактеријама укључујући *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и сојеве *Escherichia coli* које продукују бета-лактамазе проширеног спектра дејства. Дијагнозу инфекције постављаће лекари специјалисти УКЦК на основу клиничких и лабораторијских параметара. Пацијенти ће се пратити на одељењима интензивне неге УКЦК.

Критеријуми за укључивање биће: сви пацијенти са дијагнозом критично оболелих пацијената, пацијенти код којих су запажене следеће кључне карактеристике критично оболелог пацијента: дисајни пут (знаци опструкције горњих дисајних путева), фреквенција дисања (<8 или 30/мин.), сатурација артеријског кисеоника (*SaO₂* <90%, респираторна инсуфицијенција), срчана фреквенција (<40 или 130/мин., са знацима оштећења перфузије органа), крвни притисак (сistolни крвни притисак <90 mmHg или пад систолног крвног притиска за више од 40 mmHg, са знацима оштећења перфузије органа), перфузија (знаци оштећења перфузије органа: хладна / ишарана кожа са временом пуњења капилара >2s, агитација / смањени ниво свести, олигурија), ниво свести (смањени ниво свести – не реагује на глас), температура (основна температура <36 или >38°C, са хипотензијом, хипоксемијом, олигуријом или агитацијом / смањеним нивоом свести), глукоза у крви (глукоза у крви <4 mmol/l са знацима хипогликемије (знојење, абнормално понашање, смањени ниво свести,

напади)), да су хоспитализовани у УКЦК, да примају меропенем интравенски дуже од три дана (успостављено равнотежно стање) и да имају нормалну бубрежну функцију или неки облик бубрежне инсуфицијенције.

Критеријуми за искључивање биће: сви пацијенти који не спадају по дијагнози у критично оболеле, пацијенти код којих нису запажене кључне карактеристике критично оболелог пацијента, пацијенти који су примали меропенем краће од три дана (није успостављено равнотежно стање), труднице и дојиље, као и пацијенти који су одбили учешће у студији.

2.7.3 Узорковање

Узорак ће бити по принципу тзв. „згодног“ узорка, при чему ће бити укључени сви припадници испитиване популације који у периоду испитивања испуњавају критеријуме за укључивање, а немају критеријуме за искључивање.

Испитаници ће бити претходно упознати са студијским процедурама усменим и писменим путем, а биће укључени у студију на основу добровољног пристанка и потписивањем формулара за Информативни пристанак испитаника.

2.7.4 Варијабле које се мере у студији

Неколико фармакодинамичких параметара ће бити **зависне варијабле**, тј. исходи: време у коме меропенем-концентрација остаје изнад MIC ($\%T > MIC$, *time-dependant killing*), однос максималне концентрације у серуму са MIC (C_{max}/MIC , *concentration-dependant killing*) и однос површина испод криве-концентрације време са MIC (AUC/MIC).

Независне варијабле које ће се пратити у студији су: режими дозирања меропенема, примењене дозе од 500 mg, 1000 mg и 2000 mg меропенема у облику инфузије на 8 сати или и.в. болус ињекције.

Збуњујуће варијабле које ће се пратити у студији су: старост, пол, бубрежна функција (клиренс креатинина), лабораторијски параметри инфекције, лабораторијски параметри функције јетре, коморбидитет и примењени лекови.

Методологија мерења зависних варијабли

Након достизања равнотежног стања меропенема у организму (непосредно пред пету дозу лека), пацијентима ће бити узимана крв на одељењима УКЦК. Сваком пацијенту биће узети узорци крви (први узорак: након 5 минута од истицања инфузије меропенема и други узорак: након 3 до 4 сата од истицања инфузије меропенема) венепункцијом по 5 ml крви у полипропиленску епрувету са антикоагулансом *EDTA* (етилен диамин тетра сирћетна киселина) од стране стручног медицинског особља. Поступак ће се спроводити у Служби за клиничку фармакологију УКЦК. Узорци крви

биће узимани према захтеву ординирајућег лекара, искључиво према потребама терапијског мониторинга лека.

Запремина узете крви (5 ml) од пацијента ће се центрифугирати 10 минута на 3000 обртаја у минути и издвојена плазма биће пребачена у полипропиленску епрувету. Узорци плазме биће одмах анализирани или замрзнути на -20°C до испитивања.

Мериће се укупна концентрација меропенема и слободна (невезивна) концентрација меропенема из добијене плазме.

За одређивање укупне концентрације меропенема у плазми користиће се следећи поступак припреме узорка: Аликвоту од 200 µl плазме пацијента биће додато 50 µl интерног стандарда (цефтазидим) који су стављани у обележену епендорф епрувету и извршиће се кратко вортексовање, након тога биће додато 600 µl ацетонитрила и поново вортексовање смеше. Затим ће се вршити центрифугирање на 12000 обртаја у минути у трајању од 5 минута, како би се исталожили протеини плазме. Течни део раствора биће пренет у другу епендорф епрувету и додаће се 600 µl метилен хлорида и вортексоваће се смеша. Затим ће се поново вршити центрифугирање на 6000 обртаја у минути у трајању од 5 минута, како би се извршила течно-течна екстракција анализата и смањено утицај матрикса. Издвојени водени слој (супернатант) биће пренет у стаклену бочицу (вијалу) и ињектован у запремини од 50 µl у HPLC систем.

За одређивање слободне (невезивне) концентрације меропенема у плазми користиће се поступак припреме узорка ултра-филтрацијом: Аликвоту од 200 µl плазме пацијента биће додато 50 µl интерног стандарда (цефтазидим) и извршиће се кратко вортексовање, након тога садржај се пипетира у центрифугални филтер са полупропустљивом мембраном (MWCO – *Molecular weight cut-off*: 10 kDa) и врши центрифугирање на 12000 обртаја у минути у трајању од 10 минута. Добијени филтрат биће пренет у стаклену бочицу (вијалу) и ињектован у запремини од 50 µl у HPLC систем.

Мерење концентрације меропенема биће извршено помоћу успостављене методе и HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) система са UV детектором (*Agilent 1200 System HPLC, Agilent Technologies*). Хроматографска сепарација меропенема биће вршена на колони *Zorbax Eclipse XDB-C18* (150 × 4.6 mm, 5 µm; *Agilent Technologies, Santa Clara, California*) помоћу изократске мобилне фазе која се састоји од смеше фосфатног пуфера (pH 7,4) и ацетонитрила у запреминском односу 90:10, при протоку мобилне фазе од 1 ml/min и ињекционој запремини узорка од 50 µl. UV детекција биће вршена при таласној дужини од 300 nm што одговара максимуму апсорбације меропенема.

Концентрације меропенема у узорцима плазме биће одређиване на основу калибрационе криве у распону њене линеарности. Калибрациона крива биће конструисана помоћу серије узорака плазме са познатом концентрацијом меропенема, тако што ће се плазма без лекова (*drug free plasma*) спајковати серијом радних раствора меропенема познате концентрације, која је добијена разблаживањем основног раствора меропенема (добијен растварањем аналитичког стандарда меропенема високе чистоће).

Поступак припреме узорка и мерење концентрације меропенема вршиће се у аналитичкој лабораторији у Институту за јавно здравље Крагујевац. Измерене концентрације меропенема користиће се за процену фармакокинетичких варијабли.

Фармакокинетичка анализа

Популациона фармакокинетичка анализа (ПФК) се састоји из три дела.

Први део анализе биће развој базног (структуралног) ПФК модела клиренса и волумена дистрибуције меропенема и полазиће од прикупљања великог броја података од испитаника, тј. пацијената УКЦК. Након прикупљања података анализа истих података вршиће се употребом ПФК програма *NONMEM (NON linear Mixed-Effects Modelling)*, тј. приступом нелинеарног моделовања комбинованих ефекта, применом одговарајуће субрутинe из *PREDPP (PRED Population Pharmacokinetics)* библиотеке, која ће у процесу израде модела означавати употребу модела са једним или више одељака.

У досадашњим студијама популационе фармакокинетичке анализе меропенема коришћени су модели са једним или два одељка, што је описано у студији *Dhaese* и сарадника, међутим модел са једним одељком и елиминацијом првог реда као најједноставнији модел је адекватно описивао ФК параметре меропенема код критично оболелих пацијената.

Развојем базног ПФК модела добићемо модел за израчунавање средњих популационих вредности клиренса и волумена дистрибуције у испитиваној популацији као и израчунавање њихове интра- и интериндивидуалне варијабилности коришћењем одговарајућег адитивног или експоненцијалног модела грешке, док се утицај коваријанти неће испитивати.

У другом делу изградње популационог фармакокинетичког модела представља се изградња пуног модела, која ће се састојати од појединачног укључивања коваријанти (старост, пол, бубрежна функција (клиренс креатинина), лабораторијски параметри инфекције, лабораторијски параметри функције јетре, коморбидитет и примењени лекови) у базни модел уз вршење униваријантне селекције. Утицај коваријанти на клиренс и волумен дистрибуције меропенема биће испитиван на линеаран и нелинеаран начин. Резултат униваријантне селекције биће добијање већег броја униваријантних модела. За процену валидности између добијених модела тј. базног и униваријантних модела биће коришћена вредност минимума објективне функције (МОФ) која представља негативни двоструки логаритам вероватноће података ($-2\log\text{likelihood}$, $-2LL$) при чему је њена редукција од најмање 3,84 ($p < 0,05$), да би се утицај испитиване коваријанте сматрао статистички значајним. Потом следи процес истовременог укључивања појединачних коваријанти које су испуниле статистичке критеријуме што доводи до формирања пуног модела.

Трећи део изградње ПФК модела представљаће добијање коначног модела за клиренс и волумен дистрибуције меропенема. Овај последњи део састојаће се од тзв. уназадне делеције током које ће свака добијена коваријанта бити избачена из пуног модела и при томе биће поново процењивана статистичка значајност за сваку коваријанту, уз испуњавање строжијих статистичких захтева (редукција МОФ-а за

сваку посебну коваријанту биће виша од 6,64 за $p < 0,01$). Само коваријанте које су задовољиле наведене услове у оба процеса (формирања пуног и коначног модела) су део коначног фармакокинетичког модела клиренса меропенема у испитиваној популацији. Осим изградње коначног фармакокинетичког модела клиренса меропенема у испитиваној популацији, биће неопходно и испуњење следећих додатних услова: редукција у интер- и интраиндивидуалној (резидуалној) варијабилности, побољшање распореда података представљених на графиконима који приказују однос између предвиђених (израчунатих) и измерених концентрација меропенема, као и између вредности кориговане разлике наспрам предвиђених концентрација меропенема. На крају популационе фармакокинетичке анализе биће извршена **валидација** коначног модела како би се извршила процена предиктивних перформанси и могућности за клиничку примену добијеног коначног фармакокинетичког модела клиренса меропенема. Валидација коначног фармакокинетичког модела ће бити урађена са "bootstrap" методом.

2.7.5 Снага студије и величина узорка

Величина потребног узорка је израчуната на основу стандардне девијације (SD) једног од кључних параметара за фармакокиетику меропенема (C_{max}), а према резултатима студије *Mer* и сарадника (13). У тој студији, која је имала 27 пацијената, стандардна девијација за C_{max} је била 15,31 $\mu\text{g/ml}$. Уколико узмемо да је жељена снага студије 80%, а вероватноћа грешке првог типа (α) 0,05 и ако границе поверења (GP) поставимо на нижу вредност од 8,5 $\mu\text{g/ml}$, потребну величину узорка добијамо по формули:

$$N = \left(\frac{2 \times 1,96}{GP} \times SD \right)^2$$

где је N број пацијената. Заменом вредности у формули потребна величина узорка је 49 пацијената. Због могућег губитка пацијената у току студије, у студији је планирано иницијално учешће 60 пацијената.

2.7.6 Статистичка обрада података

Вредности добијене мерењима ФК и ФД параметара биће описане методама дескриптивне статистике. Континуалне варијабле ће бити прво испитане у погледу дистрибуције вредности помоћу *Kolmogorov-Smirnov* или *Shapiro-Wilk*-овог теста. Уколико постоји нормална дистрибуција, вредности ће бити описане средњом вредношћу и стандардном девијацијом. Ако нема нормалне дистрибуције, вредности ће онда бити описане медијаном и интерквartilним опсегом. Категоријске варијабле биће описане учесталостју и процентима.

Утицај појединих независних и збуњујућих варијабли на ФК и ФД параметре ћемо испитати мултиваријантном линеарном регресијом, уз претходну проверу испуњености четири претпоставки: да постоји линеарна зависност између независних (предикторских) варијабли и зависне варијабле (исхода), да постоји нормална дистрибуција у варијабилности података око сваке тачке регресионе линије, да постоји

хомосцедастичност у варијабилности података око регресионе линије и да је одступање сваког појединачног податка од регресионе линије независно од одступања других података. Ако ове претпоставке буду испуњене можемо успоставити модел мултиваријантне линеарне регресије.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да студија покаже да вредности ФК/ФД параметара меропенема зависе од режима дозирања и дневне дозе примењеног меропенема у популацији критично оболелих пацијената, и да ће на вредности ФК параметара у испитиваној популацији значајно утицати неки од збуњујућих фактора-коваријанти (нпр. године старости).

2.9. Оквирни садржај дисертације

Истраживање ће бити спроведено као проспективна опсервациона студија по типу „серије случајева”. Популација испитаника ће се састојати од критично оболелих пацијената који се лече у УКЦК и примају меропенем интравенски. Пацијенти ће се пратити на одељењима интензивне неге УКЦК. Узорак ће бити по принципу тзв. „згодног“ узорка, при чему ће бити укључени сви припадници испитиване популације који у периоду испитивања испуњавају критеријуме за укључивање, а немају критеријуме за искључивање. У студији је планирано иницијално учешће 60 пацијената. Резултати ове докторске дисертације (ФК/ФД профили и фармакокинетички модел) треба да допринесу дефинисању стратегије дозирања меропенема која представља прави изазов у популацији критично оболелих пацијената како би се постигао најбољи ефекат примењене терапије, смањено проценат субдозираних и предозираних пацијената, смањили трошкови лечења и развој резистенције на антибиотике.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се доц. др **Милош Милосављевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија. Предложени ментор поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава све 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. **Milosavljevic MN, Milosavljevic JZ, Kocovic AG, Stefanovic SM, Jankovic SM, Djesevic M, Milentijevic MN.** Antimicrobial treatment of *Corynebacterium*

- striatum invasive infections: a systematic review. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2021;63:e49.
2. Zaric RZ, Jankovic S, Zaric M, **Milosavljevic M**, Stojadinovic M, Pejcic A. Antimicrobial treatment of Morganella morganii invasive infections: Systematic review. Indian J Med Microbiol. 2021;39(4):404-412.
 3. **Milosavljevic MN**, Kostic M, Milovanovic J, Zaric RZ, Stojadinovic M, Jankovic SM, Stefanovic SM. Antimicrobial treatment of Erysipelatoclostridium ramosum invasive infections: a systematic review. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2021;63:e30.
 4. Aleksic DZ, Jankovic SM, **Milosavljevic MN**, Toncev GL, Miletic Drakulic SD, Stefanovic SM. Potential Drug-drug Interactions in Acute Ischemic Stroke Patients at the Neurological Intensive Care Unit. Open Med (Wars). 2019;14:813-826.
 5. Živković Zarić RS, Pejčić AV, Janković SM, Kostić MJ, **Milosavljević MN**, Milosavljević MJ, Opančina VD. Antimicrobial treatment of Kocuria kristinae invasive infections: systematic review. Journal of Chemotherapy. 2019;31(3):109-119.
 6. Janković SM, Pejčić AV, **Milosavljević MN**, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. J Crit Care. 2018;43:1-6.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Ана Пејчић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. **Доц. др Ненад Зорнић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **Проф. др Валентина Николић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Александар Ранчић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна и прецизна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Александра Ранчића** под називом „Анализа фармакокинетичких и фармакодинамичких параметара меропенема код критично оболелих пацијената“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

Ana Pejčić

Доц. др Ненад Зорнић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

Nenad Zornić

Проф. др Валентина Николић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан

Nikolic Valentina

У Крагујевцу, март 2022. године