

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАУЧНО-НАСТАВНОМ ВЕЋУ

ПРИЈЕМАЊИ	04.12.18		
БЕЗ		ОС	14596/2-2

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О  
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ  
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници већа за Медицинске науке одржаној дана 13.11.2018 године, одлуком број IV-03-894/24 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената" кандидаткиње доктора медицине Радице Живковић Зарић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник
2. **Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. **Проф. др Радмила Величковић Радовановић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију доктора медицине Радице Живковић Зарић и подноси Научно-наставном већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 2.1. Значај и допринос дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидаткиње доктора медицине Радице Живковић Зарић под насловом "Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената" урађена је под менторством проф. др Јасмине Миловановић, ванредног професора Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, представља оригинално истраживање које се бави проценом и одређивањем средњих популационих вредности фармакокинетских параметара ванкомицина (клиренса и волумена дистрибуције), идентификацијом и квантификацијом фактора који у значајној мери утичу на његов клиренс, као и интер- и интраиндивидуалну варијабилност код одраслих хоспитализованих пацијената у Клиничком центру Крагујевац.

Ванкомицин је гликопептидни антибиотик који се најчешће ординира код тешких инфекција изазваних метицилин-резистентним стафилококом, или другим грам позитивним бактеријама. Елиминише се највећим делом преко бубрега, тако да ослабљена бубрежна функција узрокује повећање концентрације ванкомицина у серуму. Ванкомицином узроковано оштећење бубрега дефинише се као пораст креатинина у серуму након започињања терапије у одсуству других фактора за које се зна да утичу на бубрежну функцију као што су сепса, хипотензија, други нефротоксични лекови. Повећан ризик од оштећења бубрега имају они пацијенти код којих постоји тешка инфекција и мора се ординирати већа доза ванкомицина од дозвољене, а која износи 1 грам на 12 сати. Најчешће је проблематична доза већа од 4 грама на 24 часа. Студије су показале да ти пацијенти имају више болничких дана у историји болести јер иако се брже решава проблем инфекције, постоји повећан ризик за развој бубрежне инсуфицијенције самим тим и за дужу хоспитализацију. Дозирање ванкомицина код пацијената са хроничним оштећењем бубрега представља прави изазов у клиничкој пракси. Заправо се не зна да ли су данашњи терапијски водичи за дозирање ванкомицина одговарајући код болесника са хроничним обољењем бубрега, поготову код већих доза за тешке инфекције стафилококом. Терапијски водичи саветују концентрацију око 10 mg/l ванкомицина у серуму да би се избегло развијање резистенције, и концентрацију од 15 до 20 mg/l код

тешких инфекција. Достизање већих концентрација ванкомицина у серуму је прави изазов за пацијенте са хроничним обољењем бубрега због поремећеног клиренса ванкомицина као и веће опасности од достизања концентрације која може узроковати акутно оштећење бубрега. Проблем се може јавити и код пацијената са здравим бубрезима. Доказана је повезаност у порасту креатинина у серуму код пацијената који су примали дозу ванкомицина већу од 4 грама на 24 часа за 38,9% у односу на пацијенте који су примали мању дозу или неки други лек.

## **2.2 Оцена да је докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем доступних биомедицинских база података "Medline", "KOBSON", "Embase", "Science Direct" и "Cohrane database of systematic reviews" помоћу следећих кључних речи: "population pharmacokinetics", "vancomycin", "hospitalized patients", нису пронађене студије истог дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидаткиње доктора медицине Радице Живковић Зарић под називом "Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената" представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Радица Живковић Зарић, доктор медицине, рођена је 27.06.1987. године у Приштини. Гимназију, природно-математички смер је завршила у Јагодини. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу је уписала школске 2005/2006. године, а дипломирала је 2012. године са просечном оценом 8,97. Од 2012. до 2014. године волонтирала је у Центру за пластичну хирургију, КЦ Крагујевац. Од марта 2015. до јуна 2017. радила је као сарадник у настави на предмету Судска медицина на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Школске 2012/2013. године уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и

експериментална фармакологија. Усмени докторски испит положила је децембра 2015 године. Тренутно је у звању истраживача приправника на катедри за Фармакологију и токсикологију Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Говори енглески, француски и немачки језик. Познаје рад на рачунару.

Тема докторске дисертације под називом "Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената" представља резултат оригиналног научног рада прихваћена је 2017 године на Факултету Медицинских Наука, Универзитета у Крагујевцу.

## **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

Радица Живковић Зарић је аутор и коаутор више научних радова у домаћим и међународним часописима. Резултати рада наведени под редном бројем један јесу део докторске дисертације, чиме је кандидаткиња испунила услов за одбрану исте.

1. **Zaric Zivkovic R**, Milovanovic J, Rosic N, Milovanovic D, Zecevic DR, Folic M, Jankovic S. Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients with Different Renal Function Levels. *Open Med (Wars)*. 2018;13:512-519.
2. Jankovic SM, Dajic M, Jacovic S, Markovic S, Papic T, Petrusic T, Radojkovic M, Rankovic A, Tanaskovic M, Vasic M, Vukicevic D, **Zaric RZ**, Kostic M. Measuring Patients' Knowledge About Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Patient Saf*. 2016; doi: 10.1097/PTS.0000000000000244.
3. Jankovic SM, Andjelkovic M, **Zaric RZ**, Vasic M, Csépany É, Gyüre T, Ertsey C. The psychometric properties of the Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire (CHQQ) translated to Serbian. *Springerplus*. 2016;5(1):1416.

### **2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Наслов докторске дисертације одговара спроведеном истраживању. Такође, постављени циљеви и хипотезе истраживања су остали непромењени, односно идентични у односу на пријаву тезе. Докторска дисертација доктора медицине Радице Живковић Зарић написана је на 91 страни и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања,

Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 12 табела, 3 графикона, једну слику, док су у поглављу литература цитиране 137 страних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу кандидаткиња је, цитирајући релевантну литературу на свеобухватан начин изложила досадашња сазнања о фармакокинетици и фармакодинамици ванкомицина. Детаљно је описано дозирање ванкомицина као и начин примене. Описана су сва нежељена дејства из литературе. Описано је дозирање ванкомицина код трудница и дојиља, код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом као и са инсуфицијенцијом јетре. Описане су интеракције ванкомицина са другим лековима. Улога и значај популационе фармакокинетице су детаљно описани у овом делу.

У другом делу описани су циљеви истраживања: Одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) ванкомицина у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац; Развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса ванкомицина и идентификација и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и интра и интериндивидуалну варијабилност овог антибиотика у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац; Одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) ванкомицина у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са нормалном бубрежном функцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац; Развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса ванкомицина и идентификација и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и интра и интериндивидуалну варијабилност овог антибиотика у популацији одраслих, хоспитализованих пацијената са нормалном бубрежном функцијом који примају ванкомицин у Клиничком центру Крагујевац.

Материјал и методологија рада подударни су са наведеним у пријави дисертације и презентовани су на одговарајући начин. Истраживање је спроведено као проспективна студија типа „серије случајева“ у периоду од септембра 2016 до октобра 2017 у Клиничком центру Крагујевац, а обухватало је популацију пацијента са нормалном

бубрежном функцијом, као и популацију пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом. Сви испитаници су испуњавали следеће критеријуме: да су одрасле особе (старији од 18 година), да су хоспитализовани у Клиничком центру Крагујевац, да примају ванкомицин интравенски дуже од три дана и да имају нормалну или ослабљену бубрежну функцију (клиренс креатинина већи или једнак  $90 \text{ ml/min}$  или у распону од 30 до  $89 \text{ ml/min}$ ). У студију нису били укључени пацијенти који су: труднице и дојиље, пацијенти који су примали ванкомицин краће од три дана, пацијенти који су имали тешку бубрежну инсуфицијенцију (клиренс креатинина  $< 30 \text{ ml/min}$ ) односно који су на хемодијализи као и пацијенти који су одбили учешће у студији.

У спроведеном истраживању учествовало је 156 пацијената. Након достизања равнотежног стања серумске концентрације ванкомицина након континуиране интравенске примене ванкомицина у болничким условима од пацијената су пре јутарње дозе лека узети узорци крви од стране стручног медицинског особља за следеће лабораторијске параметре: одређивање серумске концентрације ванкомицина; одређивање серумског креатинина, албумина, укупног билирубина, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, Ц реактивног протеина, фибриногена, и проБНП-а. Такође су од испитаника узети следећи подаци помоћу посебно дизајнираног упитника: старост испитаника, телесна маса, телесна висина, дневна доза и дозни режим ванкомицина, дужина примања ванкомицина, пратећа комедикација као и присуство коморбдитета.

Након достизања равнотежног стања ванкомицина у организму (непосредно пред пету дозу лека) испитаницима је вађена крв на одељењима Клиничког центра Крагујевац. Сваком испитанику је у раним јутарњим часовима, око 7:00h, наште, венепункцијом узето по  $20 \text{ ml}$  крви. Од укупне количине узете крви за одређивање серумске концентрације ванкомицина је коришћен узорак крви од  $5 \text{ ml}$  који је центрифугиран 10 минута на 3000 обртаја након чега је издвојен серум и пребачен у полипропиленску епрувету за имуноесеј анализу. Остатак узорка крви је коришћен за биохемијску анализу. Мерење концентрације ванкомицина у серуму вршено је имуноесеј анализом на Cobas®e 601 апарату (RocheDiagnostics, Mannheim, Germany), према препорукама произвођача у Централној лабораторији Клиничког центра Крагујевац.

Популациона фармакокинетичка анализа прикушљених података извршена је коришћењем ПФК програма НОНМЕМ (верзија 7.3.0). Субрутинe АДВАН3 и ТРАНС4

који описују двокомпоненти модел су употребљене у развоју базног модела клиренса ванкомицина у овом истраживању.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани текстуално, табеларно и графички (12 табела, 3 графика). Добијене су средње популационе вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) ванкомицина као и откривање и квантификација свих фактора који у значајној мери утичу на клиренс, интра- и интериндивидуалну варијабилност наведеног антибиотика код две одвојене популације одраслих пацијената (са и без бубрежне инсуфицијенције).

У поглављу дискусија детаљно су објашњени резултати истраживања, појединачно су образложени сви фактори који су испољили значајан утицај на популациону средњу вредност клиренса ванкомицина, у обе групе пацијената, величина њиховог утицаја, као и њихово појављивање у досадашњој литератури. После сумирања главних резултата и закључака спроведеног истраживања, кандидаткиња је навела сву литературу коришћену у докторској дисертацији.

На основу предходно изнетих чињеница, Комисија сматра да докторска дисертација у наслову "Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената" по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

- Клиренс ванкомицина и његову фармакокинетичку варијабилност у популацији пацијената са нормалном бубрежном функцијом значајно одређује ниво фибриногена у серуму пацијената.
- Добијени модел се може користити за кориговање дозе ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом.
- Дневна доза примењеног ванкомицина није значајно утицала на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
- Клиренс креатинина није значајно утицао на вредности клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.

- Године старости пацијента нису значајно утицале на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
- Комедикација са нефротоксичним лековима није значајно утицала на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном функцијом бубрега.
- Клиренс ванкомицина и његову фармакокинетичку варијабилност у популацији пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом значајно одређује дневна доза ванкомицина као и ниво аспартат аминотрансферазе у серуму пацијента.
- Добијени модел се може користити за кориговање дозе ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Дневна доза примењеног ванкомицина јесте значајно утицала на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Клиренс креатинина није значајно утицао на вредности клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Године старости пацијента нису значајно утицале на вредност клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.
- Комедикација са нефротоксичним лековима није значајно утицала на вредности клиренса ванкомицина код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

## **2.6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Резултати спроведеног истраживања показују да средњу, популациону вредност клиренса ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом одређује ниво фибриногена, док код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом утицај имају дневна доза ванкомицина као и ниво аспартат аминотрансферазе у серуму. Са практичног аспекта ово омогућава да се фармакокинетички модели клиренса ванкомицина могу користити у доношењу одлука о дозирању ванкомицина, те се могу смањити проценти субдозираних и предозираних пацијената.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове докторске дисертације су до сада презентовани у једном часопису на SCI листи, а планирано је да остали резултати буду презентовани у међународним часописима.



## ЗАКЉУЧАК

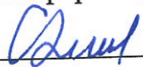
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације доктора медицине Радице Живковић Зарић под насловом "Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената" на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији, као и адекватно спроведено. Добијени резултати су јасни, добро продискутовани, и дају допринос решавању проблематике дозирања ванкомицина код пацијената са нормалном бубрежном функцијом као и код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидаткиње доктора медицине Радице Живковић Зарић урађена под менторством проф др Јасмине Миловановић представља оригинални научни допринос разумевању фармакокинетике ванкомицина као и фактора који одређују његову варијабилност, што се може користити за коригивање дозе ванкомицина.

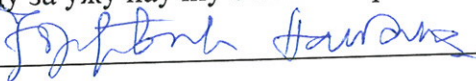
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом "Популациона фармакокинетика ванкомицина код одраслих хоспитализованих пацијената" кандидаткиње доктора медицине Радице Живковић Зарић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

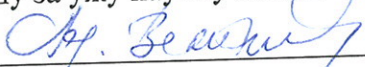
**Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука,  
Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија;  
Клиничка фармација, председник,

  
\_\_\_\_\_

**Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука,  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

  
\_\_\_\_\_

**Проф. др Радмила Величковић Радовановић**, ванредни професор Медицинског  
факултета, Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан

  
\_\_\_\_\_

У Крагујевцу, 19.11.2018. године