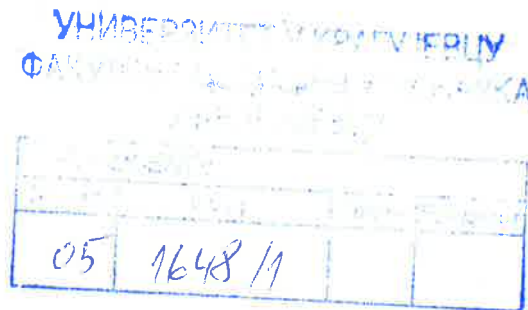


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 22.01.2019. године, одлуком IV-03-15/53 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фазе лечења**“ кандидаткиње Ане Пејчић 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 Радмила Величковић Радовановић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакокинетика, члан;
3. **доц. др Виолета Ирић Ђушић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Ане Пејчић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидаткиње Ане Пејчић под називом „**Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фазе лечења**“, урађена под менторством проф. др Горана Давидовића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригинално истраживање које се бави испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом (АКС) у три фазе лечења: од првог контакта са здравственом службом до коронарографије (прва фаза), од коронарографије до последњег дана хоспитализације (друга фаза) и на отпусту из болнице (трећа фаза). Циљеви истраживања били су да се открије фаза лечења у којој су болесници са АКС изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова, затим да се утврде најчешће потенцијалне интеракције између лекова код болесника са АКС у зависности од фазе лечења, као и да се испитају фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности код болесника са АКС у свакој од фаза лечења.

Изложеност потенцијалним интеракцијама између лекова представља значајан извор превентабилних нежељених догађаја и реакција узрокованих лековима, а који иначе могу довести до повећања морталитета, морбидитета, дужине и трошкова болничког лечења. Студије које су испитивале потенцијалне интеракције између лекова у популацији кардиоваскуларних болесника већином су у обзир узимале све болеснике хоспитализоване на одељењу кардиологије или у коронарној јединици интензивне неге. Генерално, ове студије су показале да постоји висока преваленција потенцијалних интеракција између лекова (и до 97%), као и то да постоје несагласности у погледу утицаја већине испитиваних фактора (године старости, пол, број коморбидитета, дужина хоспитализације). До сада је конзистентно показан утицај само броја прописаних лекова.

У доступној литератури пронађена је само једна студија која се бавила испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код хоспитализованих болесника са АКС. Ова дескриптивна студија била је ограничена само на популацију болесника

старијих од 60 година. Анализа 607 рецепата за 119 болесника, показала је да је 99% рецепата садржало барем једну потенцијалну интеракцију између лекова, од којих је према озбиљности 25% било класификовано као тешка интеракција, а 64% као умерена интеракција. У студији је испитивана корелација броја потенцијалних интеракција између лекова у односу на само три варијабле: године старости, број прописаних лекова и дужина хоспитализације. Значајна позитивна корелација показана је само за број прописаних лекова и дужину хоспитализације.

Оригинални научни допринос и значај ове докторске дисертације огледа се у обухватању шире популације него у претходној студији, испитивању потенцијалних интеракција између лекова у зависности од фазе лечења, као и испитивању фактора који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности у свакој од фаза лечења, а чији утицај на појаву потенцијалних интеракција између лекова до сад није испитиван у овој популацији болесника. Откривање фактора који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова у појединим фазама лечења је од посебног значаја у дефинисању 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 болесника са АКС, смањење стопе смртности, дужине трајања хоспитализације и трошкова лечења.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*PubMed*“, „*EBSCO*“, „*Scopus*“, „*Cochrane database of systematic reviews*“, „*SCIndeks*“ и „*Google Scholar*“, помоћу следећих кључних речи: „*drug-drug interactions*“, „*acute coronary syndrome*“ и „*phases of treatment*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидаткиње Ане Пејчић под називом „**Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фазе лечења**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Ана Пејчић рођена је 17.01.1992. године у Јагодини. Основну школу и Медицинску школу, смер медицинска сестра-техничар, завршила је у Ћуприји као носилац дипломе „Вук Караџић“ и награде за најбољег ученика генерације. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2010/2011. године, а дипломирала је 2015. године са просечном оценом 9,96 (девет и 96/100), чиме је стекла звање магистар фармације. Током студија била је носилац награде за најбољег студента генерације 2011, 2012, 2013. и 2014. године, као и похвале за најбољег дипломца 2015. године. Стручни испит за магистра фармације положила је пред комисијом Министарства здравља Републике Србије 28.04.2016. године. Школске 2015/2016. године уписала је Докторске академске студије, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија, на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Положила је све испите из наведеног изборног подручја и усмени докторски испит са просечном оценом 10 (десет). У периоду од 22.11.2017. до 22.11.2018. године била је на стручном усавршавању у области фармакотерапије као волонтер у Служби за клиничку фармакологију, Клиничког центра Крагујевац.

Била је носилац неколико стипендија: стипендије Фонда за младе таленте Републике Србије (школске 2014/2015. године), стипендије Фондације за стипендирање и подстицање напредовања најбољих студената, младих научних радника и уметника Универзитета у Крагујевцу као најбољи студент Факултета медицинских наука у Крагујевцу (2015. године) и стипендије Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије за стипендирање студената докторских академских студија и укључивање у научно-истраживачке пројекте Министарства (од 2016. до 2018. године). Од 01.04.2016. године је учесник пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја под називом „Фармаколошка анализа ефеката биолошки активних супстанци на изоловане глатке мишиће гастроинтестиналног и урогениталног тракта човека“, прво као Стипендиста Министарства, а затим од 01.12.2018. године као истраживач приправник запослен на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Учествовала је на више домаћих и међународних конгреса као аутор и коаутор презентованих научних радова. У септембру 2017. године учествовала је као предавач по

позиву и модератор сесије на 12. Балканском конгресу хумане генетике и 8. Националној конференцији за ретке болести и лекове сирочиће у Бугарској. Учесник је бројних курсева, радионица и семинара. Течно говори, чита и пише енглески језик, а служи се немачким и италијанским језиком (основни ниво).

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

Кандидаткиња је аутор више научних радова у домаћим и међународним часописима и први аутор у раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи, чији су резултати саставни део докторске дисертације (рад под редним бројем 1), чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације:

1. **Pejčić AV**, Janković SM, Davidović G. Drug–drug interactions in patients with acute coronary syndrome across phases of treatment. *Intern Emerg Med*. 2018. doi: 10.1007/s11739-018-1994-8. **M21**
2. **Pejčić A**, Janković SM, Opančina V, Babić G, Milosavljević M. Drug-drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(1):49-59. **M22**
3. **Pejčić A**, Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Ann I Super Sanita*. 2016;52(1):98–103. **M23**

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

Спроведено истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Циљеви истраживања и примењена методологија подударно се са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација Ане Пејчић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 125 страна и има 29 табела и 15 графикана. У поглављу „Литература“ адекватно је цитирано 190 библиографских јединица из домаћих и страних научних публикација.

У уводном делу кандидаткиња је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу, изложила досадашња сазнања о АКС и интеракцијама између лекова. У првом делу увода описана је дефиниција и епидемиологија АКС, патогенеза и фактори ризика за његов настанак, дијагноза, стратификација исхемијског ризика и лечење АКС. Други део увода бавио се интеракцијама између лекова, њиховом епидемиологијом и значајем, механизмима њиховог настанка, карактеристикама критичних лекова који учествују у интеракцијама, изворима информација о интеракцијама између лекова и описана су досадашња сазнања о интеракцијама између лекова код болесника са АКС, укључујући њихову преваленцију, неке од најзначајнијих интеракција у које ступају лекови који се користе у терапији АКС, као и фактори ризика који могу допринети њиховој појави.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидаткиња је у свом раду намеравала да открије у којој фази лечења су болесници са АКС изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова, затим да утврди најчешће потенцијалне интеракције између лекова код болесника са АКС у зависности од фаза лечења, као и да испита факторе који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности код болесника са АКС у свакој од фаза лечења.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као опсервациона ретроспективна кохортна клиничка студија. У истраживање су укључени болесници лечени у оквиру Клинике за кардиологију, Клиничког центра у Крагујевцу који су били старији од 18 година са постављеном дијагнозом акутног коронарног синдрома који се манифестовао као нестабилна ангина пекторис (МКБ10: I20.0) или акутни инфаркт миокарда са или без елевације *ST* сегмента (МКБ10: I21, I22), који су били подвргнути коронарографији и који су примали барем два лека током хоспитализације која је била дужа од 24 сата. Искључујући критеријуми били су труднице, непотпуна документација, претходно постојећи урођени или стечени поремећаји хемостазе, као и примена лекова који утичу на хемостазу непосредно пре укључивања пацијената у истраживање. У обзир су били узети сви болесници који су били хоспитализовани у Клиници за кардиологију, Клиничког центра у Крагујевцу, према укључујућим и искључујућим критеријумима у

временском периоду од годину дана: од 01.01.2017. до 31.12.2017. године. Коначан узорак чинило је 245 испитаника који су испунили критеријуме за укључивање у посматраном временском периоду. Зависна варијабла (исход) био је број потенцијалних интеракција између лекова утврђених према критеријумима релевантних база података до сада утврђених интеракција (*Micromedex*®, *Eprocrates*® и *Medscape*®). Потенцијална интеракција између лекова је дефинисана у складу са препорукама за систематску евалуацију доказа о интеракцијама између лекова: прописивање, односно истовремена примена два лека за које се зна да могу ступити у интеракцију. Такође, из база података су преузети и доступни подаци о механизму настанка интеракције, очекиваном почетку испољавања, могућем клиничком исходу, саветима о поступку са болесником и поткрепљености интеракције научним доказима. Примарна независна варијабла биле су фазе лечења које су подељене у следеће категорије: прва фаза (од првог контакта са здравственом службом до коронарографије), друга фаза (од коронарографије до последњег дана хоспитализације) и трећа фаза (терапија прописана на отпусту из болнице). Додатно, испитан је утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на број потенцијалних интеракција између лекова према категоријама озбиљности у свакој од три фазе лечења. Подаци су били добијени увидом у медицинску документацију болесника. За статистичку обраду података коришћен је *SPSS* софтверски пакет верзија 18.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 29) и графиконима (укупно 15). Показано је да је укупан број потенцијалних интеракција био највећи у другој фази лечења према свим базама, али је статистички значајна разлика између све три фазе постојала само за потенцијалне интеракције по *Medscape*® бази. У првој фази лечења, независно од категорије озбиљности и коришћене базе, најчешћа потенцијална интеракција била је између аспирина и хепарина, у другој фази између аспирина и еноксапарина, а у трећој фази између аспирина и бисопролола. У барем једној фази лечења старост, >6 сати од појаве симптома до пријема, дужина хоспитализације, примарна перкутана коронарна интервенција, хронична опструктивна болест плућа, раније присутне аритмије, хиперлипидемија, хипертензија, гојазност, систолни крвни притисак на пријему, *TIMI* ризик скор на пријему, *ALT*, *CRP*, *LDL*, број прописаних лекова и различите фармаколошке групе лекова су повећавали ризик за појаву већег броја потенцијалних интеракција, док су коронарографија после 24 сата

хоспитализације, механичка вентилација, астма, цереброваскуларне болести, деменција и податак о алергији на лекове у медицинској документацији деловали протективно. Ефекат пола, типа АКС-а, *Charlson*-овог индекса коморбидитета, делиријума, срчане инсуфицијенције, дијабетеса, *aPTT*-а и броја лекара који су болеснику прописивали лекове зависио је од фазе лечења и категорије озбиљности потенцијалних интеракција између лекова.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани добијени резултати истраживања и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и супротстављених резултата других аутора. Коментари добијених резултата су адекватни, а начин приказивања чини их прегледним и разумљивим.

После сумирања главних резултата и закључака спроведеног истраживања, кандидаткиња је прецизно навела сву литературу коришћену у припреми и реализацији овог истраживања. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитирано је 190 библиографских јединица из домаћих и страних научних публикација

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидаткиње Ане Пејчић под називом „**Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фазе лечења**“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- Болесници са АКС били су изложени барем једној потенцијалној интеракцији између лекова током све три фазе лечења.
- Укупан број потенцијалних интеракција био је највећи у 2. фази лечења (од коронарографије до последњег дана хоспитализације) према свим базама, али је статистички значајна разлика између све три фазе показана само за потенцијалне интеракције по *Medscape*® бази. Статистички значајна разлика у укупном броју потенцијалних интеракција према *Eprocrates*® и *Micromedex*® базама постојала је

између 1. и 3. фазе, као и између 2. и 3. фазе, али не и између 1. и 2. фазе лечења. Болесници су били изложени најмањем броју потенцијалних интеракција између лекова у 3. фази лечења (на отпусту из болнице).

- Доминантан механизам настанка потенцијалних интеракција између лекова у свим фазама лечења био је фармакодинамски механизам по типу синергизма.
- Већина потенцијалних интеракција по *Micromedex*® бази имала је правичну поткрепљеност научним доказима, а очекивани почетак испољавања у већини случајева није био прецизиран.
- Повећан ризик од крварења био је најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова у 1. фази лечења према свим базама. У 2. и 3. фази најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција према *Medscape*® бази био је ефекат на ниво калијума, док су према *Eocrates*® и *Micromedex*® базама најчешћи били ефекти на кардиоваскуларни систем (крвни притисак, фреквенцију и ритам рада срца).
- Када су у питању савети за поступак са болесником у односу на пронађене потенцијалне интеракције, према *Medscape*® бази у свим фазама лечења најчешће је саветовано да се комбинација лекова користи уз опрез, односно праћење болесника. У 1. фази лечења по *Eocrates*® бази најчешћи савет био је да се процени однос ризика и користи истовремене примене лека, а по *Micromedex*® бази да се пази на појаву знакова крварења. У 2. и 3. фази најчешћи савет по *Eocrates*® и *Micromedex*® базама односио се на праћење крвног притиска.
- У 1. фази лечења, независно од категорије озбиљности и коришћене базе, најчешћа потенцијална интеракција била је између аспирина и хепарина (могућ исход је повећан ризик од крварења), у 2. фази између аспирина и еноксапарина (могућ исход је повећан ризик од крварења), а у 3. фази између аспирина и бисопролола (могућ исход је смањена антихипертензивна ефикасност и повећан ниво калијума).
- Најчешћа контраиндикована потенцијална интеракција у све три фазе лечења подразумевала је истовремену примену аспирина и кеторолака (могућ исход је повећан ризик од појаве гастроинтестиналног крварења и нежељених ефеката).
- Са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази лечења били су удружени следећи фактори: старост (3. фаза), >6 сати од појаве симптома до пријема (1. фаза), дужина хоспитализације (2. фаза), примарна

перкутана коронарна интервенција (1. и 3. фаза), хронична опструктивна болест плућа (1. фаза), раније присутне аритмије (2. фаза), хиперлипидемија (1. и 3. фаза), хипертензија (1. фаза), гојазност (1. фаза), систолни крвни притисак на пријему (1. фаза), *TIMI* ризик скор на пријему (2. фаза), *ALT* (1. и 2. фаза), *CRP* (1. фаза), *LDL* (3. фаза), број прописаних лекова (све фазе), *ACE* инхибитори (све фазе), аналгетици (све фазе), антиаритмици (све фазе), антикоагуланси (све фазе), антиепилептици (све фазе), антидепресиви (све фазе), ангидијабетици (све фазе), антипсихотици (2. и 3. фаза), бета-блокатори (све фазе), бронходилататори (све фазе), кортикостероиди (1. и 3. фаза), диуретици (све фазе) и статини (1. фаза).

- Са појавом мањег броја потенцијалних интеракција између лекова у барем једној фази лечења били су удружени следећи фактори: коронарографија после 24 сата хоспитализације (1. фаза), механичка вентилација (2. фаза), астма (1. и 3. фаза), цереброваскуларне болести (1. фаза), деменција (2. фаза) и податак о алергији на лекове у медицинској документацији (2. фаза).
- Ефекат неких фактора зависио је од фазе лечења и категорије озбиљности потенцијалних интеракција између лекова: пол, тип АКС, *Charlson*-ов индекс коморбидитета, делиријум, срчана инсуфицијенција, дијабетес, *aPTT* и број лекара који су болеснику прописивали лекове.
- Пронађене су значајне позитивне интеракције између следећих фактора: *Charlson*-ов индекс коморбидитета × Дужина хоспитализације (све три фазе), *NSTE*-АКС × Коронарографија после 24 сата хоспитализације (1. фаза) и Дијабетес × Хипертензија (2. фаза).

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати ове докторске дисертације дају значајан допринос разумевању проблематике потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС: 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 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 болесника са АКС, смањење стопе смртности, дужине трајања хоспитализације и трошкова лечења. Лекари би требало да обрате пажњу на могућност појаве потенцијалних интеракција између лекова код болесника са АКС и то посебно код оних код којих су присутни фактори који могу повећати њихов број. Код болесника код којих су ови фактори присутни требало би извршити скрининг на потенцијалне интеракције између лекова.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су као оригинални научни рад у часопису индексираним на *SCI* листи (категорија M21):

1. **Pejić AV**, Janković SM, Davidović G. Drug–drug interactions in patients with acute coronary syndrome across phases of treatment. Intern Emerg Med. 2018. doi: 10.1007/s11739-018-1994-8.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње Ане Пејчић под називом „**Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фазе лечења**“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње Ане Пејчић, урађена под менторством проф. др Горана Давидовића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригинални научни допринос у испитивању проблематике интеракција између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом.

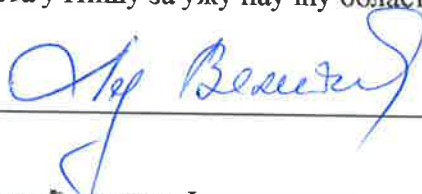
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Интеракције између лекова код болесника са акутним коронарним синдромом у зависности од фазе лечења**“ кандидаткиње Ане Пејчић буде позитивно оцењена и 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 и
Клиничка фармација, председник



проф. др Радмила Величковић Радовановић, ванредни професор Медицинског
факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакокинетика, члан



доц. др Виолета Ирић Ђупић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 28.01.2019. године