

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРЕДМЕТ:
ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 24.06.2015. године, одлуком 01-6526/3-7 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега” кандидата **Немање К. Ранчића**, у следећем саставу:

проф. др Момир Миков, председник, редовни професор Медицински факултета Универзитета у Новом Саду за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација

проф. др Михајло Јаковљевић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

проф. др Ђоко Максић, члан, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата **Немање К. Ранчића**, и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата **Немање К. Ранчића** под називом „Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега” представља оригиналну студију која се бави проценом поменутог односа као потенцијално новог параметра за терапијски мониторинг такролимуса код ових пацијената.

Код пацијената са трансплантираним бубрегом обавезни део посттрансплантационе терапије јесте имunosупресија, која се постиже пре свега применом такролимуса у комбинацији са кортикостероидима и микофенолат-мофетилом. Такролимус спада у лекове код којих је неопходно мерење њихове концентрације у крви (терапијски мониторинг лека, ТМЛ) због мале терапијске ширине, значајне интраиндивидуалне и интериндивидуалне варијабилности измерених концентрација, могуће интеракције са другим лековима и дозно-зависне токсичности. У већини случајева жељени опсег минималне концентрације лека у крви измерене непосредно пре следеће дате дозе, који је за сада најбољи параметар за дозирање такролимуса, у прва три месеца од трансплантације бубрега износи 7-20 ng/ml, док су након тога препоручене вредности од 6-10 ng/ml. У пракси је чест проблем појава значајног одступања од препоручених оптималних концентрација такролимуса у крви. Разлози ове интра- и интериндивидуалне фармакокинетске варијабилности су многобројни: примењено дозирање, пол пацијента, старост, индекс телесне масе, генски полиморфизам, вредност хематокрита, коморбидитет, исхрана, истовремена примена других лекова, неадекватна аналитичка метода за одређивање концентрације такролимуса у крви итд. Међутим, новија истраживања указују да би однос концентрације такролимуса у крви и његове дозе могао допринети успешнијем ТМЛ.

Један од најзначајнијих фактора који ремети дозирање такролимуса јесу његове бројне интеракције са другим лековима. Наша претходна истраживања су указала на важан утицај који на ниво такролимуса у крви имају инхибитори протонске пумпе, калцијумски антагонисти и диуретици. Пошто се такролимус метаболише преко цитохрома P450, и то изоензимима CYP3A4/3A5 у цревима и јетри, лекови који изазивају индукцију ових изоформи ензима могу да смање, док лекови који их инхибирају могу да повећају концентрацију такролимуса у крви. Ефекат на ниво такролимуса у крви може имати и полиморфизам гена који кодирају ефлукс пумпу P-гликопротеин, која је одговорна за изbacивање ресорбованог такролимуса из ентероцита назад у лумен црева. Лекови који инхибирају ову пумпу, могу повећати ресорпцију лека, а самим тим и концентрацију такролимуса у крви. Како пацијенти са трансплантираним бубрегом често поред

такролимуса морају узимати и бројне лекове из других фармакотерапијских група, очито да је потребан посебан опрез приликом њиховог прописивања.

Пол пацијената је идентификован као један од значајних фактора који доприносе великој интра- и интериндивидуалној фармакокинетичкој варијабилности такролимуса. Неки лекови који су супстрати СYP3A4 ензима, укључујући ту и такролимус, показују већи клиренс код жена него код мушкараца, а та разлика постоји и након кориговања утицаја неких физиолошких фактора, као што је телесна тежина. Резултати указују да након давања истих доза такролимуса код оба пола, жене постижу значајно мање концентрације овог лека. У прилог тога говори знатно нижа израчуната вредност АUC-а (површина испод криве) такролимуса код жена, али и дуже полувреме елиминације код мушкараца. Укупан клиренс неких супстрата СYP3A (какав је и такролимус) већи је код жена у поређењу са мушкарцима, а ово се може барем делимично објаснити већим садржајем СYP3A4 ензима код њих у поређењу са мушкарцима.

Због свега изнесеног, може се закључити да приложена докторска дисертација представља значајан допринос практичном решавању проблема који се односе на терапијски мониторинг такролимуса, односно у расветљавању фактора који могу утицати на ресорпцију, метаболизам и елиминацију лека, што нужно има реперкусију на ниво такролимуса у крви.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података "Medline" и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: "tacrolimus", "renal transplantation", "kidney transplantation", "CYP3A", "CYP3A4", "CYP3A5", "P-glycoprotein", "ABCB1", „genetic polymorphisms“, „diuretics“, „proton pump inhibitors“, "calcium channel blockers", "gender", "drug-drug interactions", "tacrolimus trough concentration" и "concentration/dose ratio" утврђено је да до сада није спроведена и објављена студија у којој је испитиван утицај комедикације са такролимусом (диуретика, инхибитора протонске пумпе, калцијумских антагониста, различитих доза кортикостероида) узевши у обзир пол пацијента, на његов ниво у крви и истовремено на предложени нови параметар ТМЛ, а то је израчунати однос концентрација/доза. Такође, до сада није изведен конкретан алгоритам дозирања такролимуса у зависности од најважнијих параметара везаних за пацијента са трансплантираним бубрегом, а који утичу на ниво такролимуса у крви. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата **Немање К. Ранчића**, под називом „Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега“, урађена под менторством проф. др. Викторије Драгојевић-Симић, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др мед. Немања (Крсте) Ранчић, рођен је 28.06.1984. године у Лесковцу. Медицински факултет у Београду уписао је школске 2003/04. године и дипломирао 2010. године са просечном оценом 8,80.

Последипломске Докторске академске студије уписао је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу 2010. год. на смеру Клиничка и експериментална фармакологија. Усмени докторантски испит положио је јуна 2012. године.

Од 2012. године ангажован је као сарадник у настави на Катедри за фармаколошке науке (Фармакологија, Клиничка фармакологија), на Медицинском факултету Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду.

Као истраживач је узео учешће у неколико научно-истраживачких пројеката, међу којима је и пројекат Министарства науке, просвете и технолошког развоја под називом „Анализа структуре трошкова и утицаја на здравствени буџет републике Србије епидемиолошки најмасовнијих и/или најскупљих обољења и процена односа трошкови / ефективност/корисност медицинских интервенција“ под бројем 175014, чији је руководиоца проф. др Михајло Јаковљевић.

Аутор је и коаутор 42 стручна рада у домаћим и међународним часописима, из области фармакологије, психијатрије, судске медицине и интерне медицине, од чега су 23 публикована у часописима од међународног значаја. Такође је аутор 3 поглавља у основним и помоћним уџбеницима (Миков М, уредник. Основи фармакокинетице са биофармацијом. Нови Сад: Ortomedics, 2014. и Јаковљевић М, уредник. Здравствена економија са фармакоэкономијом за студенте медицинских наука. Крагујевац: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, 2014.), а учествовао је и у превођењу књиге „Lesch OM, Walter H, Wetschka C, Hesselbrock M, Hesselbrock V. Alcohol and Tobacco, Medical and Sociological Aspects of Use, Abuse and Addiction. WienNewYork: Springer; 2011.“.

Др Немања Ранчић је учествовао на великом броју домаћих и међународних симпозијума, а такође је аутор и коаутор у 51 изводу са конгреса.

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

Кандидат **Немања К. Ранчић**, остварио је 131,8 бодова по основу радова објављених у целини или у облику извода у међународним или домаћим часописима: два рада у часопису категорије М21, два рада у часопису категорије М22, 19 радова у часопису категорије М23, једно саопштења са скупа категорије М33, 31 саопштења са скупа категорије М34, 3 рада у часопису категорије М51, 4 рада у часопису категорије М52, 12

радова у часопису категорије М53, 16 саопштења са скупа категорије М64, 3 поглавља у монографским студијама и један превод књиге, чиме је, у складу са чланом 204. став 3. пречишћеног текста Статута Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Радови у целини публиковани у научним часописима међународног и националног значаја:

Рад у врхунском међународном часопису (M21):

1. Radojevic N, Bjelogrić B, Aleksic V, **Rancic N**, Samardzic M, Petkovic S, Savic S. Forensic aspects of water intoxication; four case reports and review of relevant literature. *Forensic Sci Int* 2012; 220(1-3): 1-5.
2. Jakovljevic M, Jovanovic M, **Rancic N**, Vyssoki B, Djordjevic N. LAT Software Induced Savings on Medical Costs of Alcohol Addicts' Care - Results from a Matched-Pairs Case-Control Study. *PLoS One* 2014; 9(11): e111931.

Рад у истакнутом међународном часопису (M22):

1. **Rancic N**, Erceg M, Radojevic N, Savic S. Medicolegal Characteristics of Firearm Homicides in Belgrade, Serbia: Before, During, and After the War in the Former Yugoslavia. *J Forensic Sci* 2013; 58(6): 1549-1553.
2. Dobričić V, Marković B, Milenković N, Savić V, Jačević V, **Rančić N**, Vladimirov S, Cudina O. Design, Synthesis, and Local Anti-Inflammatory Activity of 17β-Carboxamide Derivatives of Glucocorticoids. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2014; 347(11): 786-797.

Рад у међународном часопису (M23):

1. Zečević Luković T, Ristić B, Jovanović Z, **Rančić N**, Ignjatović Ristić D, Ćuković S. Complex regional pain syndrome type I in the upper extremity - how much physical therapy and rehabilitation is efficient. *Med Glas (Zenica)* 2012; 9(2): 334-340.
2. **Rančić N**, Ignjatović Ristić D, Radovanović S, Kocić S, Radević S. Sociodemographic and clinical characteristics of hospitalized patients after suicide attempt: a twenty-year retrospective study. *Med Glas (Zenica)* 2012; 9(2): 350-355.
3. Djurović G, **Rančić N**, Savić S. Drunken state in fatally injured drivers of motor vehicles. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141(5-6): 359-365. (In Serbian)
4. Ranković A, **Rančić N**, Jovanović M, Ivanović M, Gajović O, Lazić Z, Jakovljević M. Impact of imaging diagnostics on the budget – Are we spending too much ? *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(7): 709-711.
5. Ristic B, **Rancic N**, Maksimovic M, Ignjatovic-Ristic D. The influence of alcohol intoxication on the severity of injuries suffered by drivers in road traffic accidents. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2013; 39(4): 363-368.
6. Jakovljevic MB, Djordjevic V, Markovic V, Milovanovic O, **Rancic NK**, Cupara SM. Cross-sectional survey on complementary and alternative medicine awareness among

- health care professionals and students using CHBQ questionnaire in a Balkan country. *Chin J Integr Med* 2013; 19(9): 650-655.
7. Ristić-Ignjatović D, Hinić D, Jakovljević M, Fountoulakis K, Siepera M, **Rančić N**. A ten-year study of depressive symptoms in Serbian medical students. *Acta Clin Croat* 2013; 52(2): 157-163.
 8. Ignjatovic-Ristic D, **Rancic N**, Novokmet S, Jankovic S, Stefanovic S. Risk factors for lethal outcome in patients with delirium tremens - psychiatrist's perspective: a nested case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 2013; 12(1): 39. doi:10.1186/1744-859X-12-39.
 9. Ignjatović Ristić D, Vasiljević S, **Rančić N**, Ristić B. Difficulties in Proving Medical Errors- Where do we stand? *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(4): 390-394.
 10. **Rancic N**, Erceg M, Jakovljevic M, Savic S. Craniocerebral injuries in traffic accidents with fatal outcomes. *Aust J Forensic Sci* 2014; 46(2): 180-193.
 11. Vavic N, **Rancic N**, Dragojevic-Simic V, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic Lj, Mikov M. The Influence of Comedication on Tacrolimus Blood Concentration in Patients Subjected to Kidney Transplantation: Retrospective Study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 39(4): 243-253.
 12. Jakovljevic M, Gutzwiller F, Schwenkglenks M, Milovanovic O, **Rancic N**, Varjadic M, Stojadinovic D, Dagovic A, Matter-Walstra K. Costs differentials among monoclonal antibodies-based first-line oncology cancer protocols for breast cancer, colorectal carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma. *JBUON* 2014; 19(3): 1111-1120.
 13. **Rancic N**, Rankovic A, Savic D, Abramovic A, Rancic J, Jakovljevic M. Intentional self-poisonings and unintentional poisonings of adolescents with nonfatal outcomes. *J Child Adolesc Subst Abuse* 2015; 24(1): 12-18.
 14. Cupurdija V, Lazic Z, Petrovic M, Mojsilovic S, Cekerevac I, **Rancic N**, Jakovljevic M. Community-acquired pneumonia: economics of inpatient medical care vis-a-vis clinical severity. *J Bras Pneumol* 2015; 41(1): 48-57.
 15. **Rancic N**, Dragojevic-Simic V, Vavic N, Kovacevic A, Segrt Z, Draskovic-Pavlovic B, Mikov M. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication. *Vojnosanit pregl* 2015; On-line first; DOI: 10.2298/VSP140905005R.
 16. Kovacevic A, Dragojevic-Simic V, **Rancic N**, Jurisevic M, Gutzwiller F, Matter-Walstra K, Jakovljevic M. End-of-life costs of medical care for advanced stage cancer patients. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(4): 334-341.
 17. Kovačević V, Milosavljević M, **Rančić N**, Daković D. Assessment of the Periodontal Health and Community Periodontal Index in Serbian Military. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(10): In press.
 18. Vavic N, **Rančić N**, Cikota-Aleksić B, Magić Z, Cimeša J, Obrenčević K, Radojević M, Mikov M, Dragojević-Simić V. The distribution of genetic polymorphism of CYP3A5, CYP3A4 and ABCB1 in patients subjected to renal transplantation. *Vojnosanit Pregl* 2015; In press.

19. Kovacevic A, Dragojevic-Simic V, Tarabar D, **Rancic N**, Jacimovic N, Katic J, Dagovic A, Jakovljevic M. Five-year survival and costs of care in metastatic colorectal cancer: conventional vs. monoclonal antibody - based treatment protocols. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; In press.

Рад у водећем часопису националног значаја (M51):

1. Jakovljević M, Ranković A, **Rančić N**, Jovanović M, Ivanović M, Gajović O, Lazić Z. Radiology Services Costs and Utilization Patterns estimates in Southeastern Europe - A Retrospective Analysis from Serbia. *Value in Health Regional Issues* 2013; 2(2): 218-225.
2. Rančić J, **Rančić N**, Majstorović N, Biočanin V, Milosavljević M, Jakovljević M. Cost differentials of dental outpatient care across clinical dentistry branches. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* 2015; 16(1): 25-32.
3. **Rancic N**, Kovacevic A, Dragojevic-simic V. Long term health expenditure changes in selected Balkan countries. *Front. Public Health* 2015;3:152. doi:10.3389/fpubh.2015.00152.

Рад у часопису националног значаја (M52):

1. Rankovic A, Milovanovic J, Jankovic SV, Todorovic N, **Rancic N**, Jestrovic N, Grabnar I, Jankovic SM, Jakovljevic M. Role of anticonvulsant therapeutic drug monitoring in improving clinical outcomes: an example of 12 adult epilepsy patients. *Ser J Exp Clin Res* 2012; 13(2): 68-71.
2. **Rančić N**, Ranković A, Petronijević M, Jovanović J, Jakovljević M. Analysis of toxicity and tolerance of contrast agents in conventional, CT and MR. *Materia Medica* 2012; 28(3): 673-682. (In Serbian)
3. **Rančić N**, Kovačević A, Miljković M, Daković D, Dragojević-Simić V, Šegrt Z. Cachexia: A disease in itself. *MD Medical Data* 2014; 6(3): 259-265. (In Serbian)
4. **Rančić N**, Šegrt Z, Ranković A, Kovačević A, Savić D, Abramović A, Dragojević-Simić V, Jakovljević M. Gender characteristics in acutely poisoned patients. *MD-Medical data* 2015;7(1): 53-59. (In Serbian)

Рад у научном часопису (M53):

1. **Rančić N**, Savić D, Jakovljević M. Analytical methods of toxin detection in human samples: Applicability in medical care of acutely poisoned patients. *Naučni časopis urgentne medicine - Halo* 94 2011; 17(1): 34-44. (In Serbian)
2. Knežević M, Jović J, **Rančić N**, Ignjatović-Ristić D. Depression among medical students. *Medicinski časopis* 2012; 46(1): 41-46. (In Serbian)
3. **Rančić N**, Jovanović M, Lazić D, Jakovljević MB. Blood alcohol concentration impact on the traffic accident rates with fatal outcome. *Medicinski časopis* 2012; 46(3): 160-167. (In Serbian)

4. Milosavljević M, Daković D, Milosavljević A, Jovanović J, **Rančić N**. Oral health of 20 to 64 years old military insured's measured by DMFT index: A pilot study. *Racionalna terapija* 2013; 5(1): 9-16. (In Serbian)
5. **Rančić N**, Đurović G, Rančić J, Savić S. Medicolegal characteristics of homicides in Belgrade population. *Medicinski časopis* 2013; 47(2): 51-54. (In Serbian)
6. **Rančić N**, Kovačević A, Dragojević Simić V. Importance of pharmacogenetics for therapeutic use of clopidogrel. *Racionalna terapija* 2013; 5(2): 75-83. (In Serbian)
7. Miljković M, Konstantinović N, **Rančić N**, Kovačević A, Bošković B, Dragojević-Simić V. Naltrexone in alcohol and heroin addicts: A literature review. *MD - Medical data* 2013; 5(3): 245-251. (In Serbian)
8. Kovačević A, **Rančić N**, Tarabar D, Dragojević-Simić V. Targeted Therapy and Its Availability in Serbia. *Hospital Pharmacology* 2014; 1(2): 93-101.
9. Miljković M, **Rančić N**, Dragojević-Simić V. Lekovi koji se izdaju bez recepta: aktuelna pozicija nesteroidnih antiinflamatornih lekova. *BOL Bilten udruženja za istraživanje i tretman bola Srbije* 2014; 6: 7-13.
10. Arsenijević Lj, Ranković A, Savić D, Abramović A, **Rančić N**. Retrospective analysis of patients treated for pesticide poisoning at the intensive care unit. *NČ urgent medic HALO* 194 2014; 20(2): 64:76. (In Serbian)
11. Jakovljević MB, Tetsuji Y, Chia Ching C, Stevanović DS, Jovanović MR, Nikić Djuričić KD, **Rančić NK**, Savić DM, Biorac NM, Mihajlović GS, Janković SM. Cost–Effectiveness of Depressive Episode Pharmacological Treatment. *Hospital Pharmacology* 2015; 2(1): 235-245.
12. Miljković M, Konstantinović N, **Rančić N**, Dragojević-Simić V. Opioid-induced androgen deficiency in males (OPIAD syndrome). *Med J (Krag)* 2015; 49(1): 20-25. (In Serbian)

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду остали су исти. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном.

Докторска дисертација кандидата **Немање К. Ранчића** под називом „Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега” изложена је на 141 страни и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

У уводном делу кандидат је јасно, прецизно и свеобухватно, користећи најсавременије литературне податке, изложио досадашња сазнања о основама трансплантације и имунолошког одговора домаћина, имуносупресивном леку такролимусу, као најзначајнијем леку у превенцији одбацивања трансплантата бубрега, фармаколошком

профилу осталих коришћених имуносупресивних лекова (индукциона терапија, кортикостероидна терапија и микофенолат-мофетил), о најзначајнијој комедикацији која има потенцијални утицај на ниво такролимуса у крви и терапијском мониторингу лекова, са посебним освртом на такролимус.

У другом поглављу јасно су изложени основни и специфични циљеви истраживања: израчунавање и праћење фармакокинетских параметара такролимуса (минимална концентрација такролимуса у крви непосредно пре давања поновне дозе лека, однос концентрације такролимуса у крви и дозе такролимуса стандардизоване на килограм телесне тежине- односа концентрације и дозе); испитивање утицаја пола донора, пола примаоца и његове старости, индекса телесне масе и хематокрита, као најважнијих фактора везаних за пацијента, који утичу на израчунати однос концентрације и дозе такролимуса у крви; испитивање утицаја инхибитора протонске пумпе, блокатора калцијумских канала, и диуретика, као и величине примењене дозе кортикостероида на израчунати однос концентрације и дозе такролимуса у крви, као и анализа природе тог утицаја; процена предности примене израчунатог односа концентрације и дозе такролимуса у крви, као фармакокинетског параметра у односу на измерену минималну концентрацију лека у крви непосредно пре следеће дозе у сврху терапијског мониторинга овог лека; развијање алгорита и давање препорука за индивидуализацију примене такролимуса, у зависности од конкомитантне терапије другим групама лекова и наведених испитиваних карактеристика пацијената од значаја, коришћењем поменутог израчунатог односа концентрација/доза.

У трећем поглављу су јасно и прецизно наведене хипотезе студије.

Материјал и методологија рада, подударни су са наведеним у пријави дисертације и презентовани су на одговарајући начин у четвртом поглављу. Детаљно су описане све методе коришћене у студији: израчунавање односа концентрација/доза, одређивање нивоа такролимуса у крви, одређивање генетског полиморфизма и статистичка анализа података. У овом делу се налази и број одлуке Етичког одбора.

Резултати истраживања приказани у оквиру петог поглавља систематично и добро су документовани. Дисертација садржи 42 табеле и 39 графикана. Приказаним резултатима показано је да пол пацијената, индекс његове телесне масе, старост примаоца графта, величина хематокрита, комедикација (калцијумски антагонисти, инхибитори протонске пумпе, диуретици) и величина примењене дозе кортикостероида значајно утичу на параметре терапијског мониторинга такролимуса, његову концентрацију у крви и посебно значајно, на израчунати однос концентрација/доза овог лека. Такође, на крају овог поглавља је изведен алгорита дозирања такролимуса изражен према телесној маси у зависности од пола пацијената, нивоа такролимуса у крви, дозе кортикостероида и примене инхибитора протонске пумпе.

У шестом поглављу „Дискусија“ анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Њихови коментари су јасни и целовити. Они су детаљно дискутовани у контексту утицаја многобројних фактора на ниво такролимуса у

крви и на однос концентрације/дозе, у светлу онога што је до сада познато у литератури. Посебно је истакнуто да је применом мултипле регресионе анализе потврђено да је однос концентрације такролимуса у крви и његове примењене дозе осетљивији параметар терапијског мониторинга овог лека у односу на измерену концентрацију такролимуса у крви непосредно пре следеће дозе, што иде у прилог примене овог односа као новог параметра ТМЛ. Дискутовани су и резултати фармакогеномске анализе учињене у пацијената који су имали однос концентрације такролимуса у крви и његове примењене дозе преко 150 ng/ml/mg/kg, јер се пошло од претпоставке да су то они који највероватније имају успорен метаболизам овог лека у организму на рачун смањене елиминације и/или повећане ресорпције.

Литература је адекватна по обиму и садржини. Поглавље литература садржи 215 цитираних библиографских јединица из домаћих и иностраних публикација. Наведени су, у међународним оквирима, најзначајнији оригинални и ревијски научни радови у овој области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата **Немање К. Ранчића** под називом „Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега”, 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:

1. Жене су као примаоци бубрега, али и његови даваоци, имале значајно мањи израчунат однос концентрације и дозе такролимуса у односу на мушкарце, што је, са осталим праћеним параметрима, указало на њихову мању изложеност овом леку у посттрансплантационом периоду.
2. Са повећањем индекса телесне масе и старости пацијента са трансплантираним бубрегом расте и однос концентрације и дозе такролимуса и ниво такролимуса у крви, док се са повећањем њиховог хематокрита, до одређених вредности, повећавао и овај параметар терапијског мониторинга лека.
3. Што је примењивана виша доза кортикостероида код трансплантираних пацијената констатован је нижи однос концентрације и дозе лека. И у овом случају претпоставља се да је мања изложеност такролимусу код жена резултат његове брже елиминације, са изузетком највише дозе преднизона која је већа од 0,25 mg/kg.
4. Болесници који су употребљавали инхибиторе протонске пумпе, већином пантопразол, су примали значајно вишу дозу такролимуса по kg телесне тежине и имали вишу концентрацију лека у крви у односу на оне који нису њима третирани,

- али је однос концентрације и дозе лека био значајно нижи, што указује да је изложеност такролимусу у присуству поменутог лека била значајно мање изражена.
5. Изложеност трансплантираних пацијената такролимусу, у присуству амлодипина, била је значајно виша него код болесника који нису третирани овим блокатором калцијумских канала, вероватно као резултат интеракције ових лекова.
 6. Пацијенти којима је трансплантиран бубрег, а који су поред троструког имуносупресивног тремана третирани и фуросемидом, су примали значајно нижу дневну дозу такролимуса по kg телесне тежине, док је однос концентрације и дозе овог лека био значајно виши код њих у поређењу са онима који нису добијали диуретик, а природа њихове могуће интеракције за сада је непозната.
 7. Применом мултипле регресионе анализе потврђено је да је однос концентрације такролимуса у крви и примењене дозе такролимуса осетљивији параметар терапијског мониторинга овог лека у односу на измерену концентрацију такролимуса у крви непосредно пре следеће дозе, али је, с обзиром на релативно велику нађену варијабилност поменутог односа, потребна евалуација оба параметра у будућим клиничким студијама.
 8. Могуће је развити алгоритам дозирања такролимуса код пацијената са трансплантираним бубрегом у зависности од пола, комедикације са кортикостероидима и инхибиторима протонске пумпе, који су идентификовани као најзначајнији фактори варијабилности његове примене, па и дати препоруку за индивидуализацију дозирања овог имуносупресива.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Презентовани резултати истраживања дају оригинални и важан допринос разумевању значаја и утицаја пола донора и реципијента, индекса телесне масе пацијента, његове старости, вредности хематокрита и комедикације инхибиторима протонске пумпе, калцијумским блокаторима, диуретицима и дозе кортикостероида на ниво такролимуса у крви и однос концентрације/дозе такролимуса као новог параметра ТМ овог лека код пацијената са трансплантираним бубрегом.

Такође, изведен алгоритам дозирања такролимуса изражен према телесној маси у зависности од пола пацијената, нивоа такролимуса у крви, дозе кортикостероида и примене инхибитора протонске пумпе би требало да помогне у оптималном дозирању такролимуса код ових пацијената у наредним истраживањима и пракси.

Као веома значајан резултат се наводи гранична вредност израчунатог односа концентрације и дозе такролимуса од 150 ng/ml/mg/kg. Ако је он преко наведене вредности, првих дана и недеља након трансплантације, препорука је да се уради фармакогеномска анализа у ових пацијената као потенцијалним носиоцима нефункционалних езима СУР3А4/5, као и ефлукс пумпе, П-гликопротеина, са смањеном функцијом, односно нефункционалном формом.

Резултати добијени у овој студији представљају добру основу за даље испитивање и могу пружити нове приступе у терапијској стратегији и индивидуализацији терапије код пацијената са трансплантираним бубрегом.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су као оригиналан научни рад публиковани у часописима међународног значаја, категорије M23:

- Rancic N, Dragojevic-Simic V, Vavic N, Kovacevic A, Segrt Z, Draskovic-Pavlovic B, Mikov M. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication. *Vojnosanit pregl* 2015; DOI: 10.2298/VSP140905005R.
- Vavic N, Rancic N, Dragojevic-Simic V, Draskovic-Pavlovic B, Bokonjic D, Ignjatovic Lj, Mikov M. The Influence of Comedication on Tacrolimus Blood Concentration in Patients Subjected to Kidney Transplantation: Retrospective Study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 39(4): 243-253.

Резултати спроведеног истраживања такође су презентовани на националним и међународним научним скуповима у виду усмених и постер презентација:

- The 11th Conference of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Geneva, Switzerland, August 2013
- V week of hospital clinical pharmacology, Belgrade, Serbia, 29 November - 01 December 2013
- 19th Congress of the Balkan Military Medical Committee, Plovdiv, Bulgaria, 7-10 May 2014
- 51st ERA-EDTA congress, 31 May-3 Jun 2014, Amsterdam, The Netherlands
- 38. Октобарски здравствени дани, Крагујевац, Србија, октобар 2013
- 3. Конгрес нефролога Србије, 23-26. октобар 2014, Београд, Србија
- VI week of hospital clinical pharmacology, Belgrade, Serbia, 28-29 November 2014.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата **Немање К. Ранчића** под називом „Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега”, на основу свега наведеног оцењује да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата **Немање К. Ранчића**, урађена под менторством проф. др Викторије Драгојевић-Симић, има оригинални научни и практични значај за примену такролимуса у оквиру имуносупресивне терапије пацијената са трансплантираним бубрегом.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Процена односа концентрација/доза такролимуса као параметра за терапијски мониторинг у пацијената подвргнутих трансплантацији бубрега” кандидата **Немање К. Ранчића** буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

проф. др Момир Миков, председник, редовни професор Медицински факултета Универзитета у Новом Саду за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација

проф. др Михајло Јаковљевић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

проф. др Ђоко Максић, члан, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина
