



### 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 11.10.2022. године, одлуком IV-03-750/18 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима**“ кандидата Анице Ранковић у следећем саставу:

1. Доц. др Ана Пејчић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија, члан;
3. Доц. др Радица Живковић Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Анице Ранковић и подноси Наставно-научном већу следећи

### 2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршеној докторској дисертацији

#### 2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Анице Ранковић под називом „**Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима**“, урађена под менторством проф. др Слободана Јанковића, редовног

професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација представља оригинално истраживање које се бави испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима и факторима који утичу на њихов број. Докторска дисертација Анице Ранковић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Референце. Написана је на 111 страна и има 30 табела и 17 графика. У поглављу Референце адекватно је цитирано 189 библиографских јединица из домаћих и страних научних публикација.

У поглављу Увод кандидат је врло прецизно, користећи савремене литературне податке изложио досадашња сазнања о схизофренији, депресивном поремећају и биполарном поремећају са посебним освртом на њихову дефиницију, епидемиологију, етиологију, класификацију и клиничку слику, као и на фармакотерапију (примену антипсихотика, антидепресива,ベンзодиазепина, стабилизатора расположења). Посебан део увода се бави интеракцијама лекова и то њиховом епидемиологијом, механизима настанка, клиничком значајношћу, базама података, најчешћим интеракцијама лекова код психијатријских пацијената и факторима ризика.

У поглављу Циљеви и хипотезе студије јасно су изложени циљеви и хипотезе студије који су дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве дисертације. Циљеви студије били су да се утврде најчешће потенцијалне интеракције између лекова код болесника са великим психијатријским поремећајима, затим да се истражи који пациенти са великим психијатријским поремећајима су изложени највећем броју потенцијалних интеракција између лекова у односу на дијагнозу и да се испитају фактори који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима.

У поглављу Материјал и метод прецизно је наведена методологија која је коришћена током истраживања, а која је у сагласности са предложеним у пријави дисертације. Истраживање представља фармакоепидемиолошку, академску, неспонзорисану, неинтервенцијску, кохортну студију, где су прикупљени подаци анализирани ретроспективно и проспективно коришћењем медицинске документације пацијената. У студију су укључени пациенти који су лечени у Клиници за психијатријске

болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду. Пре почетка истраживања добијено је одобрење Етичког одбора Клинике за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“. Пацијенти који су укључени у студију су распоређени у три групе у односу на дијагнозу према МКБ-10 класификацији: Схизофренија (F 20.0-20.9), Афективно биполарна душевна оболења (F 31.0-31.9) и Депресија (F 32.0-32.9). Укључујући критеријуми су били следећи: пациенти лежени најмање 48 сати у Клиници, старији од 18 година и пациенти који имају најмање два прописана лека. Искључујући критеријуми су били: особе млађе од 18 година, труднице, одбијање учешћа у студији. Зависна варијабла (исход) био је број потенцијалних интеракција између лекова утврђених према критеријумима релевантних база података до сад утврђених интеракција (Lexicomp®, Epocrates® и Medscape®). За сваког болесника је утврђен укупан број потенцијалних интеракција између лекова којима је болесник био изложен према свакој од три наведене базе података, као и број различитих типова потенцијалних интеракција у појединим категоријама у односу на озбиљност према свакој од три наведене базе. Независне варијабле биле су: број прописаних лекова, број различитих АТЦ група лекова које су пациенту прописане, број дијагноза, трајање хоспитализације, и Charlson-ов индекс коморбидитета. Збуњујуће варијабле биле су године, пол, прикупљане вредности лабораторијских параметара пацијента, вредности виталних параметара на почетку хоспитализације, пушачки статус, конзумирање алкохола и психоактивних супстанци, придружени коморбидитети и стања. За статистичку обраду података коришћен је SPSS софтверски пакет верзија 18.

У поглављу Резултати јасно, детаљно и прецизно су изнети резултати истраживања који су добро документовани табелама (укупно 30) и графиконима (укупно 17). У студију је било укључено 511 пациентата, од којих је нешто већа заступљеност мушких пола 285 (55,8%), док је пациентата женског пола било 226 (44,2%). Резултати су показали да је већина пациентата са великим психијатријским поремећајима имала барем једну потенцијалну интеракцију лекова. Број пациентата који нису имали ниједну потенцијалну интеракцију лекова био је занемарљиво мали (према Lexicomp® бази само 1 пациент (0,2%), према Epocrates® бази 4 пацијента (0,78%) и највише према Medscape® бази 11 пациентата (2,15%) од 511 пациентата). Најзаступљеније потенцијалне лек-лек интеракције према озбиљности настанка интеракција биле су на нивоу даљег праћења пациентата (према Lexicomp® и Medscape® бази око 80% и према Epocrates® бази око 60%). Најчешћи

могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова Lexicomp® и Medscape® базе је депресија ЦНС-а, док је према Erosrates® бази најчешћи клинички исход интеракција био антихолинергички ефекат, а депресија ЦНС-а је била на другом месту. Са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова били су удржени следећи фактори: мушки пол, дужина хоспитализације, број прописаних лекова, број АТЦ група лекова, број коморбидитета, пушачки статус, одређени лабораторијски параметри (тромбоцити, CRP, глукоза и мокраћна киселина), одређени коморбидитети пацијената (дијабетес, пептички улкус, ренална инсуфицијенција, болести јетре, инфаркт миокарда, болести периферног крвног система, деменција, реуматоидне болести и цереброваскуларне болести) и неке од примењених група лекова (антибиотици, антихипертензиви, НСАИЛ, антихолинергици, антациди, хиполипемици, лаксативи, кортикостероиди, аналгетици, лекови који се користе у болести шtitne жлезде, витамини и анитетанусна заштита). Са појавом мањег броја потенцијалних интеракција између лекова били су удржени следећи фактори: године старости, број дијагноза, неке од испитиваних лабораторијских вредности (седиментација, креатинин, укупни билирубин, триглицериди, ALT, ALP), одређене дијагнозе пацијената (хипертензија, коронарна срчана инсуфицијенција и присуство уринарне инфекције) и одређене групе лекова (антисихотици, анксиолитици, антидепресиви, антиаритмици, антидијароиди и допаминергички лекови), Чарлсонов индекс коморбидитета и подаци о алергији на лекове у медицинској документацији. Ефекат неких фактора зависио је од базе и категорије озбиљности потенцијалних интеракција између лекова, тако да су у неким случајевима позитивно, а у другим негативно корелирали са бројем потенцијалних интеракција. Ту се убрајају: леукоцити, од коморбидитета инфекција респираторног тракта, дислипидемија, ХОБП, присуство малигнитета; од лекова антиепилептици, хипнотици и седативи, диуретици, бронходилататори, антихистаминици, антидијабетици, антикоагуланси и литературни подаци о особинама лека где у зависности од дозе, облика и пута примене лека могу довести до повећања испољавања интеракција.

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. Такође, у посебном делу овог поглавља наведена су и ограничења студије.

После сумирања главних закључака спроведеног истраживања у поглављу Закључци, кандидат је прецизно навео сву литературу коришћену у припреми и реализацији овог истраживања у поглављу Референце. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности.

## **2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

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. До сада спроведене студије које су испитивале потенцијалне интеракције између лекова у популацији психијатријских болесника су већином узимале у обзир или све пациенте хоспитализоване на одељењу психијатрије или само пациенте са одређеним психијатријским поремећајима као што су нпр. схизофренија или депресивни поремећаји, док су се неке фокусирале само на одређени тип интеракција (нпр. само на интеракције које могу довести до продужења QT интервала или само на фармакокинетичке интеракције на нивоу цитохрома). Такође, ове студије су већином користиле само једну базу података за идентификацију потенцијалних интеракција између лекова. Генерално, досадашње студије су показале да се преваленција потенцијалних интеракција између лекова код психијатријских пацијената у просеку креће између 55,52% и 81,65%, као и да је око 50% психијатријских пацијената изложено потенцијалним интеракцијама између лекова које могу довести до продужења QT интервала, а око 43,6% потенцијалним фармакокинетичким интеракцијама на нивоу цитохрома. У истраживању спроведеном у Бразилу где је учествовало 430 психијатријских пацијената у примарној пракси, потенцијалне интеракције лекова имало је 58,4%, док су као фактори ризика истакнути старост и број лекова. Истраживање спроведено у Пакистану у коме је учествовало 450 пацијената показало је за су број лекова, дужина хоспитализације и године пацијената фактори ризика за потенцијалне интеракције између лекова. До сличног закључка дошло се истраживањем и у Саудијској Арабији, где је код 270 пацијената показано да старост и

већи број прописаних лекова утиче на присуство потенцијалних интеракција између лекова.

Оригинални научни допринос и значај ове докторске дисертације огледа се у обухватању специфичније популације пацијената него у претходним студијама тј. пацијената са великим психијатријским поремећајима (схизофренијом, афективно биполарним душевним оболењима и депресијом), испитивању потенцијалних интеракција између лекова помоћу три различите базе за идентификацију потенцијалних интеракција између лекова, испитивању већег броја фактора који могу утицати на укупан број потенцијалних интеракција између лекова, као и на број потенцијалних интеракција између лекова према нивоу ризика, механизму и озбиљности настанка потенцијалних интеракција, а чији утицај на појаву потенцијалних интеракција између лекова до сад није тако систематично испитиван у овој популацији болесника. Откривање фактора који утичу на број потенцијалних интеракција између лекова код ових пацијената 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 ових болесника, смањење стопе смртности, дужине трајања хоспитализације и трошкова лечења.

### **2.3. 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“, „SCIndeks“ и „Google Scholar“, помоћу следећих кључних речи: „drug-drug interactions“, „psychiatric patients“, „psychiatric inpatients“, „psychiatry“, „schizophrenia“, „depression“, „bipolar disorder“ и „factors“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Анице Ранковић под називом „Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима“ представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **A. Лични подаци**

Аница Ранковић рођена је 13.04.1985. године у Лозници. Завршила је Гимназију „Вук Карадић“ у Крупњу 2004. године. Фармацеутски факултет Универзитета у Београду завршила је 2010. године са просечном оценом 8,42 (осам и 42/100). Дипломски рад под називом „Ензимско одређивање β-глукана у производима од житарица“ одбранила је оценом 10. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија уписала је 2013. године. Специјалистичке студије из области клиничке фармације на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду је завршила 2018. године, чиме је стекла звање специјалиста клиничке фармације. Запослена је на Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду као специјалиста клиничке фармације. Од 2008. године се активно бави научним радом. Учествовала је на више домаћих и међународних конгреса као аутор и коаутор презентованих научних радова (50. и 51. Конгрес студената биомедицинских наука Србије, 29. ECNP Конгрес у Бечу, 30. ECNP Конгрес у Паризу, VII и VIII Конгрес фармацеута Србије у Београду). Освојила је трећу награду за постер презентацију на VII Конгресу фармацеута Србије 2018. године и прву награду за постер презентацију на VIII Конгресу фармацеута Србије 2022. године.

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

Кандидат 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. Ranković A, Milentijevic I, Jankovic S. Factors associated with potential drug-drug interactions in psychiatric inpatients. *Eur J Hosp Pharm.* 2022. doi: 10.1136/ejhp pharm-2022-003262. M23
2. Ranković A, Janković S. Problems with the Administration of Antipsychotic Drugs in Depot Formulations in the Treatment of Schizophrenia. *Acta facultatis medicae Naissensis.* 2018;35(1):65-72. M51

3. 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.* 2019;15(4):e28-e31. **M21**

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

Наведена докторска дисертација представља оригинално истраживање које се бави испитивањем потенцијалних интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима и факторима који утичу на њихов број. Спроведено истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Циљеви и хипотезе истраживања, као и примењена методологија, у сагласности су са онима који су одобрени у пријави дисертације. Докторска дисертација је написана на 111 страна, има 30 табела и 17 графика, и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Референце. У поглављу Референце адекватно је цитирано 189 библиографских јединица из домаћих и страних научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Анице Ранковић под називом „**Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима**“ по обimu и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми докторске дисертације.

## **2.6. Научни резултати докторске дисертације**

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- Већина пацијената са великим психијатријским поремећајима је имала барем једну потенцијалну интеракцију лекова. Број пацијената који нису имали ниједну потенцијалну интеракцију лекова је занемарљиво мали (према Lexicomp® бази само 1 пациент (0,2%), према Erosrates® бази 4 пацијента (0,78%) и највише према Medscape® бази 11 пацијената (2,15%) од 511 пацијената).

- Најзаступљеније потенцијалне лек-лек интеракције претрагом лекова све три базе према озбиљности настанка интеракција су на нивоу даљег праћења пацијента (према Lexicomp® и Medscape® бази око 80% и према Epocrates® бази око 60%) у односу на укупан број идентификованих интеракција. Валпроинска киселина је лек који ступајући у интеракцију са другим лековима чини највећи проценат интеракција које захтевају даље праћење (око 35%).
- Најчешће контраиндиковане X потенцијалне интеракције по Lexicomp® бази су истовремена примена оланзапина и бензодиазепина (45%), док су најчешће контраиндиковане потенцијалне интеракције добијене претрагом Epocrates® базе (истовремена примена антипсихотика и калијум- хлорида) (75%).
- Већина интеракција по механизму настанка припадала је фармакодинамским интеракцијама. Синергизам је процентуално представљен за сваку базу претраживача (Lexicomp® база 48,5% Epocrates® 63,3% и Medscape® 60,8%).
- У истраживању су добијени подаци из Lexicomp® базе да очекивани почетак испољавања потенцијалне интеракције у већини случајева није био прецизiran, а већина потенцијалних интеракција имала је задовољавајућу и добру поткрепљеност научним доказима.
- Према озбиљности, потенцијалне интеракције лекова су код већине пацијената биле Moderate- тј. умерене, односно оне могу изазвати погоршање здравственог стања пацијента и најчешћи услов од којег зависи могуће испољавање интеракција је пут примене лека.
- Најчешћи могући клинички исход потенцијалних интеракција између лекова Lexicomp® и Medscapes® базе је депресија ЦНС-а. Док је према Epocrates® бази најчешћи клинички исход интеракција био антихолинергички ефекат, депресија ЦНС-а је била на другом месту.
- Код већине пацијената препоручује се примена плана праћења пацијената како би се на време уочиле нежељене реакције. Према Lexicomp® бази, највише савета се односи на праћење функција дисања, ЦНС-а и рада срца. По Epocrates® бази најчешћи савет био је да се процени однос ризика и користи истовремене примене лека, а након тога је саветовано праћење функција ЦНС-а, дисања и рада срца. Према Medscape® бази најчешћи савет је да се комбинација лекова користи уз опрез и пажљиво праћење болесника.

- Са појавом већег броја потенцијалних интеракција између лекова били су удржени следећи фактори: мушки пол, дужина хоспитализације, број прописаних лекова, број АТЦ група лекова, број коморбидитета, пушачки статус. Од лабораторијских параметара: тромбоцити, CRP, глукоза и мокраћна киселина. Од праћених коморбидитета пацијената: дијабетес, пептички улкус, ренална инсуфицијенција, болести јетре, инфаркт миокарда, болести периферног крвног система, деменција, реуматоидне болести и цереброваскуларне болести. Од примењених лекова: антибиотици, антихипертензиви, НСАИЛ, антихолинергици, антациди, хиполипемици, лаксативи, кортикостероиди, аналгетици, лекови који се користе у болести шtitne жлезде, витамини и анитетанусна заштита.
- Са појавом мањег броја потенцијалних интеракција између лекова били су удржени следећи фактори: године старости, број дијагноза, а од лабораторијских вредности: седиментација, креатинин, укупни билирубин, триглицериди, ALT, ALP. Од дијагноза: хипертензија, коронарна срчана инсуфицијенција и присуство уринарне инфекције, а од примењиваних група лекова: антипсихотици, анксиолитици, антидепресиви, антиаритмици, антидијароиди и допаминергички лекови, Чарлсонов индекс коморбидитета и подаци о алергији на лекове у медицинској документацији.
- Ефекат неких фактора зависио је од базе претраге и категорије озбиљности потенцијалних интеракција између лекова, тако да су у неким случајевима позитивно, а у другим негативно корелирале са бројем потенцијалних интеракција. Ту се убрајају: леукоцити, од коморбидитета: инфекција респираторног тракта, дислипидемија, ХОБП, присуство малигнитета; од лекова: антиепилептици, хипнотици и седативи, диуретици, бронходилататори, антихистаминици, антидијабетици, антикоагуланси и литературни подаци о особинама лека где у зависности од дозе, облика и пута примене лека могу довести до повећања испољавања интеракција.
- У свакодневној клиничкој пракси здравствени тим који брине о психијатријским пациентима неопходно је да са посебном пажњом размотри могућност појаве потенцијалних интеракција између лекова, нарочито код оних код којих су присутни фактори који могу повећати њихов број. Откривени фактори ризика ће послужити за дефинисање субпопулације пацијената са високим ризиком за настанак интеракција, као и за планирање увођења мониторинга за рано откривање интеракција.

## **2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси**

Резултати ове докторске дисертације дају значајан допринос разумевању проблематике потенцијалних интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима: идентификовани су лекови који најчешће учествују у потенцијалним интеракција између лекова, 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 великим психијатријским поремећајима, 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 великим психијатријским поремећајима 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.

## **2.8. Начин презентовања резултата научној јавности**

Резултати ове докторске дисертације објављени су као оригинални научни рад у часопису индексираном на *SCI* листи (категорија M23):

1. Ranković A, Milentijevic I, Jankovic S. Factors associated with potential drug-drug interactions in psychiatric inpatients. *Eur J Hosp Pharm.* 2022. doi: 10.1136/ejopharm-2022-003262.

## **ЗАКЉУЧАК**

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Анице Ранковић под називом „**Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима**“ 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 кандидата Анице Ранковић, урађена под менторством проф. др Слободана Јанковића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужे научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, представља оригинални научни допринос у испитивању проблематике интеракција између лекова код болесника са великим психијатријским поремећајима.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Фактори ризика за настанак интеракција између лекова код пацијената са великим психијатријским поремећајима**“ кандидата Анице Ранковић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

Ана Пејчић

2. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у  
Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија,  
члан

Зоран Тодоровић

3. Доц. др Радица Живковић Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета  
у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Радица Живковић Зарић

У Крагујевцу, 17.11.2022. године