

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

19.09.2025

05 8911

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ

УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 26.8.2025. године (број одлуке: IV-03-477/28) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „**Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената**”, кандидата **Немање З. Петровића**, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Немање З. Петровића садржи сва неопходна поглавља: Увод, Циљеве и хипотезе, Материјал и метод, Резултате, Дискусију, Закључак и Литературу. Написана је на укупно 117 страница. Приликом писања докторске дисертације, кандидат је цитирао 448 библиографских извора, који су адекватно наведени у поглављу Литература. Резултати су приказани кроз 22 табеле и 15 графикона.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Озбиљна нежељена дејства лекова представљају значајан лимитирајући фактор када је у питању даљи ток лечења пацијената, с обзиром да њихова појава позитивно корелира са повећањем морбидитета, морталитета, продужетком болничког лечења, али и порастом трошкова лечења и смањењем укупног квалитета живота пацијената. Предмет истраживања ове докторске дисертације обухвата анализу клиничких, лабораторијских и фармаколошких фактора који утичу на појаву озбиљних нежељених дејстава лекова и гастроинтестиналног дисмотилитета

код хоспитализованих и критично оболелих пацијената. Посебна пажња посвећена је идентификацији независних ризичних и протективних фактора, као и њиховом међусобном односу у развоју озбиљних нежељених дејстава лекова код хоспитализованих пацијената. Циљеви ове докторске дисертације су били усмерени на идентификацију фактора који су повезани са појавом озбиљних нежељених дејстава лекова као и на идентификацију фактора који доприносе појави ГИТ дисмотилитета као нежељеног дејства лекова који се користе код критично оболелих пацијената

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

На почетку спровођења истраживања у оквиру докторске дисертације постављено је шест хипотеза, које су адекватно тестиране:

1) “Пацијенти који имају већи број прописаних лекова су у већем ризику од настанка озбиљних нежељених дејстава лекова”. Подаци из дисертације нису указали на то да су пацијенти са већим бројем прописаних лекова поседовали већу вероватноћу развоја озбиљних нежељених дејстава. Наиме, анализом резултата приказаних у докторској дисертацији је идентификован сличан број прописаних лекова како у групи случајева, тако у контролној групи пацијената. Додатно, резултати докторске дисертације указују и на релативно мали број пацијената са идентификованим озбиљним нежељеним дејствима лекова.

2) “Пацијенти који имају већи Charlson-ов индекс коморбидитета су у већем ризику од настанка озбиљних нежељених дејстава лекова”. Резултати ове докторске дисертације истичу да Charlson-ов индекс коморбидитета има протективан ефекат када су у питању појава озбиљних нежељених дејстава лекова. Наведене резултате треба тумачити у светлу услова у којима је реализована ова докторска дисертација. Дизајном овог истраживања су били обухваћени пацијенти који су лечени у здравственој установи терцијарног нивоа, у којима медицинска нега и праћење пацијената подразумевају и интензиван мониторинг, посебно у случају постојања коморбидитета. Применом мера које су обухватале редовно праћење лабораторијских параметара, чешће консултације здравствених професионалаца и сазивање конзилијума, као и већи опрез приликом прописивања лекова, омогућено је остваривање профилактичких принципа у погледу озбиљних нежељених дејстава. У условима у којима је спроведена ова докторска дисертација, улажу се и значајни напори у примени тзв. персонализоване терапије, која подразумева пажљив одабир и дозирање лекова, што додатно смањује ризик од појаве нежељених дејстава лекова.

3) “Пацијенти са оштећењем јетре су у већем ризику од настанка озбиљних нежељених дејстава лекова”. У овој дисертацији није показана статистичка значајност између оштећења јетре и озбиљних нежељених дејстава лекова. Једно од могућих објашњења наведених резултата је величина узорка пацијената код којих је присутно оштећење јетре. Пошто је број пацијената у овој групацији био релативно мали у односу на укупну популацију испитаника, статистичка снага анализе није била довољна за откривање значајне повезаности ових фактора.

4) “Пацијенти који су на терапији антидепресивима су у већем ризику од настанка ГИТ дисмотилитета него пацијенти који нису на антидепресивима”. У овој дисертацији је показано да су антидепресиви повезани са настанком илеуса, мучнине и повраћања. На тај начин је потврђена примарна хипотеза да су пацијенти на терапији антидепресивима у већем ризику од настанка ГИТ дисмотилитета него пацијенти који се не лече антидепресивима.

5) “Пацијенти који су на терапији антипсихотика су у већем ризику од настанка ГИТ дисмотилитета него пацијенти који нису на антипсихотика”. У оквиру ове дисертације, у првобитној униваријантној анализи, антипсихотици су показали статистичку значајност према исходима за мучнину, повраћањем, као и опстипацијом. Међутим, у мултиваријантној анализи употреба антипсихотика није представљала значајни предиктор повезан са неким обликом ГИТ дисмотилитета, тј. није имала довољну статистичку снагу. Ови резултати се могу објаснити

лимитираном величином узорка.

6) "Старији пацијенти у Јединици интензивног лечења су у већем ризику од настанка ГИТ дисмотилитета". Како се механичка вентилација, антидијабетесни лекови и опиоиди чешће користе код старијих пацијената, који иначе имају успорен пролаз цревног садржаја, потврђено је да је старост у овој дисертацији била повезана са настанком илеуса. Резултати ове дисертације су у сагласности са овом хипотезом, да су старији пацијенти у Јединици интензивног лечења у већем ризику од настанка ГИТ дисмотилитета.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ истраживању је одговарајући и усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. Дизајн докторске дисертације обухвата извођење две студије. Прва студија је спроведена као ретроспективно-проспективна клиничка опсервациона студија по типу студије случај-контрола. Друга студија је била спроведена као студија пресека, а на основу ретроспективно прикупљених података. Извођењу обе студије је претходило добијање одобрења од Етичког одбора УКИЦ Крагујевац. (број Одлука: 01/24-57 и 01/22-98). Истраживачку популацију у првој студији су чинили пацијенти који су били хоспитализовани у УКИЦ Крагујевац. Пацијенте из групе случајева су чинили пацијенти који су током хоспитализације доживели озбиљно нежељено дејство лека, а чија је узрочно-последична веза (каузалност) са применом лека била процењена најмање као "вероватна" према Нарањо скали. Групу контролних пацијената су чинили пацијенти без озбиљног нежељеног дејства лека. Група контролних пацијената је мечована са групом случајева у размери 1:2. Истраживање у оквиру прве студије је обухватало укупно 147 пацијената и то 49 случајева и 98 контрола. Временски интервал извођења прве студије се односи на период од 1. јануара 2019. до 1. јануара 2024. године, а у обзир су били узети пацијенти који су били хоспитализовани у УКИЦ Крагујевац. Истраживачку популацију у другој студији су чинили критично оболели пацијенти лечени у Јединици интензивног лечења у оквиру Службе за анестезиологију и реаниматологију. Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу. У овом делу истраживања је било укључено укупно 185 пацијената који су задовољавали укључујуће критеријуме наведене у докторској дисертацији, а који су лечени у периоду од 1. јануара 2016. до 1. јануара 2022. године у Јединици интензивног лечења УКИЦ Крагујевац.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Дефинисани циљеви ове докторске дисертације били су:

- 1) Идентификација фактора који су повезани са појавом озбиљних нежељених дејстава лекова.
- 2) Идентификација фактора који доприносе појави ГИТ дисмотилитета као нежељеног дејства лекова који се користе код критично оболелих пацијената.пацијената.

Први циљ је у потпуности испуњен. Применом мултиваријантне логистичке регресије, показано је да фактори који су значајно повезани са озбиљним нежељеним дејствима лекова су: укупан број консултација, Charlson-ов индекс коморбидитета, CRP, прописани антихистаминици и антихипертензивни. Charlson-ов индекс коморбидитета и антихипертензивни су идентификовани као протективни фактори, док су укупан број консултација, повишен ниво CRP-а и примена антихистаминика идентификовани као фактори ризика.

Други циљ је у потпуности испуњен. Код пацијената у јединици интензивне неге, утврђено је да су значајни фактори ризика повезани са неким обликом гастроинтестиналног дисмотилитета: акутна бубрежна инсуфицијенција (повезана са илеусом, мучнином, повраћањем и опстипацијом), недавне операције абдомена (повезане са илеусом, мучнином, повраћањем и опстипацијом), механичка вентилација (повезана са илеусом и мучнином), старост (повезана са илеусом и опстипацијом), употреба одређених лекова као што су опиоиди (повезани са илеусом, мучнином, повраћањем и опстипацијом), антидепресиви (повезани са илеусом, мучнином и повраћањем) и антидијабетици (повезани само са илеусом). Међутим, Charlson-ов индекс

коморбидитета је имао дивергентан ефекат у зависности од облика гастроинтестиналног дисмотилитета: повећавао је ризик од гастроезофагеалног рефлукса, али је штитио од илеуса, мучнине и повраћања.

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Најважнији резултати ове докторске дисертације се огледају у следећим сазнањима:

- Укупан број консултација је повезан са већим ризиком од озбиљних нежељених дејстава лекова, што указује на утицај полифармације и повећану могућност настанка интеракција између лекова.
- Charlson-ов индекс коморбидитета има заштитни ефекат, што произилази из примењених поступака интензивнијих праћења, примене персонализоване терапије и чешћег мониторинга ових пацијената.
- Повећани CRP у контексту озбиљних нежељених дејстава лекова може указивати на улогу инфламације као модулятора токсичности, што је посебно значајно код хоспитализованих пацијената који примају комплексне терапијске режиме. Стога, мониторинг CRP-а може бити важан у процени ризика од нежељених реакција, посебно код пацијената са високим ризиком од инфламаторних компликација и полифармације.
- Прописани антихистаминици повећавају ризик од нежељених реакција, посебно код старијих пацијената, због седације, когнитивног оштећења и антихолинергичких ефеката.
- Прописани антихипертензиви имају заштитни ефекат, што указује на њихова кардиопротективна својства и смањење системске инфламације.
- Акутна бубрежна инсуфицијенција повезана је са илеусом, мучнином, повраћањем и опстипацијом, што указује на утицај електролитног дисбаланса и акумулације лекова.
- Недавне операције абдомена значајно повећавају ризик од илеуса, мучнине, повраћања и опстипације због хируршке трауме, инфламаторног одговора и примене аналгетика.
- Механичка вентилација повезана је са илеусом и мучнином услед седирања, имобилизације и промене аутономне регулације гастроинтестиналне покретљивости.
- Старији пацијенти су подложнији илеусу и опстипацији због физиолошких промена у гастроинтестиналном мотилитету и чешћих коморбидитета.
- Инхибиција гастроинтестиналне покретљивости и развој илеуса, мучнине, повраћања и опстипације су били чешћи међу пацијентима који су лечени лековима из групе опиоида.
- Антидепресиви су повезани са илеусом, мучнином и повраћањем због утицаја на серотонергичку и холинергичку регулацију приликом процеса варења.
- Антидијабетици, посебно метформин, изазивају лактацидозу, што повећава ризик од илеуса. Агонисти рецептора глутагону сличног пептида-1 могу изазвати интестиналну опструкцију.
- Charlson-ов индекс коморбидитета повећава ризик од гастроезофагеалног рефлукса, али штити од илеуса, мучнине и повраћања, што је последица интензивнијег праћења и персонализоване терапије.

Резултати ове докторске дисертације су објављени у 2 оригинална научна рада:

- 1) **Petrović N, Žunić M, Pejčić A, Milosavljević M, Janković S.** Factors associated with gastrointestinal dysmotility in critically ill patients. Open Med (Wars). 2023;18(1):20230820. doi: 10.1515/med-2023-0820. M21
- 2) **Petrović NZ, Pejčić AV, Milosavljević MN, Janković SM.** Risk factors for severe adverse

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

drug reactions in hospitalized patients. Open Med (Wars). 2025;20(1):20241122. doi: 10.1515/med-2024-1122. M22 (2024)

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података “Medline”, “Web of Science” и “Scopus” уз коришћење кључних речи као што су *serious adverse drug reactions*, *risk factors*, *drugs*, *gastrointestinal dysmotility*, није пронађена ниједна студија истог дизајна и методологије, која је на свеобухватан и целовит начин проучавала факторе повезане са појавом озбиљних нежељених дејстава и гастроинтестиналног дисмотилитета код хоспитализованих пацијената.

Извештај о провери оригиналности докторске дисертације указао је на минималан степен преклапања који је био последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из ове докторске дисертације.

Узимајући ове чињенице у обзир, Комисија констатује да докторска дисертација под називом “Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената” представља резултат оригиналног научног рада кандидата и аутора Немање З. Петровића.

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

Дисертација има вишеструк значај у области клиничке фармакологије и фармаковигиланце. Истраживање пружа прве свеобухватне податке из рутинске клиничке праксе о факторима који предиспонирају настанак озбиљних нежељених дејстава лекова и гастроинтестиналног дисмотилитета код хоспитализованих и критично оболелих пацијената. Конкретан допринос огледа се у идентификовању фактора који могу послужити као основа за развој превентивних стратегија, персонализоване терапијске селекције и унапређења клиничке праксе, а у циљу смањења гастроинтестиналних компликација код хоспитализованих пацијената. Резултати ове докторске дисертације показују и превентивни потенцијал, с обзиром да већина детектованих озбиљних нежељених дејстава се може спречити благовременом идентификацијом ризика, рационалним прописивањем лекова и редовним праћењем пацијената. Стога се може констатовати да ова докторска дисертација пружа јединствен и свеобухватни осврт на феномен озбиљних нежељених дејстава и гастроинтестиналног дисмотилитета код хоспитализованих пацијената и омогућава стварање основе за будућа мултицентрична истраживања и упоредне студије на међународном нивоу.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације под називом “Фактори који предиспонирају озбиљна нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената” кандидата Немање З. Петровића у складу са Правилником о докторским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Фактори који предиспонирају озбиљна

нежељена дејства лекова из клиничке праксе код хоспитализованих пацијената⁹⁵, кандидата **Немање З. Петровића**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

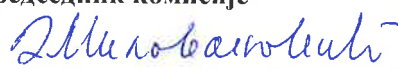
Чланови комисије:


Марија Костић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/ Фармакологија и
токсикологија

Председник комисије


Драган Миловановић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/ Фармакологија и
токсикологија

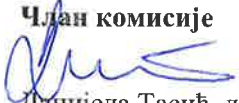
Члан комисије


Горана Недин Ранковић, доцент

Медицински факултет Универзитета у Нишу

Медицинске науке/ Фармакологија и
токсикологија

Члан комисије


Данијела Тасић, доцент

Медицински факултет Универзитета у Бањој
Луци

Медицинске науке/ Интерна медицина

Члан комисије


Никола Мирковић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/ Хирургија

Члан комисије