

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 24. 07. 2020			
Орг. јед.	Бр.:	Вредност	
05	6042-1		

**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 15.07.2020. године, одлуком бр. IV-03-473/29 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Ефекти директних оралних антикоагуланаса на глобалну хемостазу код пацијената са атријалном фибрилацијом” кандидата Анице Петковић, у следећем саставу:

1. Проф. др Марко Фолић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник;
2. Проф. др Милоје Томашевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Анице Петковић 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 Анице Петковић под називом „Ефекти директних оралних антикоагуланаса на глобалну хемостазу код пацијената са атријалном фибрилацијом”, урађена под коменторством проф. др Јована Антовића, ванредног професора Каролинска Института у Стокхолму, Шведска, и проф. др Владимира Јаковљевића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бавила испитивањем ефеката директних оралних антикоагуланаса на глобалну хемостазу код пацијената са атријалном фибрилацијом.

Стање приликом којег долази до поремећене равнотеже прокоагуланаса и антикоагуланаса, као и протромботских и антитромботских сила у крви назива се хиперкоагулабилно стање. До хиперкоагулабилности, такође, може доћи услед повећаног ослобађања разних биохемијских маркера приликом процеса инфламације, тромбофилије, васкуларних повреда, антифосфолипидног синдрома, присуства ендотоксина или канцера. Антикоагулантни лекови остварују дејство путем неколико механизма. Главни циљ им је спречавање настанка тромба, а уколико је тромб већ настао да онемогуће његово ширење и смање могућност емболизације. Терапија антикоагулансима је ефикасна у превенцији венског и артеријског тромбоемболизма, као и у превенцији možданог удара код пацијената са атријалном фибрилацијом.

Антагонисти витамина К (најчешће варфарин) и хепарини су били темељ антикоагулантне терапије, док директни орални антикоагуланси (ДОАК) нису откривени и уведени у клиничку праксу. За разлику од варфарина, ДОАК имају повољније фармакокинетичке особине, бољу ефикасност и безбеднији профил. ДОАК представљају погодну алтернативу варфарина због мањег броја интеракција са храном и лековима јер делују само на један фактор коагулације.

Резултати овог истраживања указују на измењену коагулацију код пацијената са атријалном фибрилацијом на терапији ривароксабаном или дабигатраном у односу на здраве појединце (контролну групу). Такође, утврђена је снажна повезаност између

параметара ЕТП теста и концентрације оба ДОАК у плазми. На основу добијених резултата може се закључити да САТ тест (калибрисана аутоматизована тромбографија) није довољно добар за утврђивање ефекта терапије дабигатраном и недовољно сензитиван код терапије ривароксабаном. ЕТР метод (ендогени тромбински потенцијал) представља потенцијално одговарајући тест за одређивање глобалног хемостатског капацитета код оба ДОАК. Улога ОНР теста (укупни хемостатски потенцијал) мора се испитати у додатним истраживањима.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*atrial fibrillation*“, „*dabigatran*“, „*rivaroxaban*“, „*global hemostatic assays*“ и „*endogenous thrombin potential*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Анице Петковић под називом „Ефекти директних оралних антикоагуланаса на глобалну хемостазу код пацијената са атријалном фибрилацијом“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Аница Петковић је рођена 11.10.1992. године у Крагујевцу. Основну школу „Мома Станојловић“ и Прву крагујевачку гимназију завршила у Крагујевцу са одличним успехом. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, уписала је 2011. године где је и дипломирала у јулу 2016. године са просечном оценом 9,63 (девет и 63/100). Током основних студија више пута је награђивана као један од најбољих студената у генерацији. Стручни испит за магистра фармације положила је у марту 2017. године пред комисијом Министарства здравља Републике Србије.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином, уписала је школске 2016/2017. године. Положила је све испите предвиђене

планом и програмом студијског програма са просечном оценом 9,75 (девет и 75/100). Усмени докторски испит положила је у септембру 2018. године, са оценом 10 (десет). Запослена је на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу од 2016. године. Тренутно је у звању асистента за ужу научну област Фармацеутска технологија, на студијском програму Интегрисаних академских студија фармације.

Од 2012. године активно се бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију, Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Тренутно је учесник пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја под називом „Ефекти хомоцистеина и хомоцистеину-сродних супстанци на кардиоваскуларни систем: улога гасних трансмитера NO, Х2С и ЦО“. Учесник је три јуниор пројекта на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова објављених у часописима индексираним на SCI листи: 15 публикација (у 2 први аутор) и 6 публикација категорије М50 (у 1 први аутор). Учесник је бројних националних и интернационалних конгреса. Добитник је награде за усмену презентацију на шестом конгресу европске и седмом конгресу северно-америчке секције, Интернационалне академије за кардиоваскуларне науке.

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

1. **Petkovic A**, Al-Khalili F, Antovic A, Ammar M, Pruner I, Vranic A, Soutari N, Zdravkovic N, Malmström RE, Jakovljevic V, Antovic JP. Effects of rivaroxaban and dabigatran on global hemostasis in patients with atrial fibrillation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2020;31(4):243-52. **M23**
2. **Petkovic AM**, Jakovljevic VL, Bradic JV, Jeremic JN, Jeremic NS, Nikolic Turnic TR, Jovicic NU, Rosic VZ, Srejovic IM, Zivkovic VI. The Effects of Potassium Cyanide on the Functional Recovery of Isolated Rat Hearts after Ischemia and Reperfusion: The Role of Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:5979721. **M21**
3. Bradic J, Zivkovic V, Srejovic I, Jakovljevic V, **Petkovic A**, Turnic TN, Jeremic J, Jeremic N, Mitrovic S, Sobot T, Ponorac N, Ravic M, Tomovic M. Protective Effects of Galium verum L. Extract against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Spontaneously Hypertensive Rats. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:4235405. **M21**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Наслов докторске дисертације и спроведеног истраживања се поклапају. Докторска дисертација Анице Петковић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 102 стране и има 19 табела, 23 графика и 3 слике. Поглавље Литература садржи 217 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о хемостази, хиперкоагулабилности, патогенези, дијагнози и лечењу атријалне фибрилације, антикоагулантној терапији и тестовима за испитивање хемостазе.

Циљеви истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду испитивао место, улогу и значај тестова глобалне хемостазе (ЕТР, САТ и ОНР) у одређивању хемостатског потенцијала код пацијената са атријалном фибрилацијом на терапији ДОАК.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка проспективна, опсервациона студија пресека и спроведено је у складу са принципима Хелсиншке Декларације и принципима Добре клиничке праксе. Студија је одобрена од стране Регионалног Етичког одбора у Стокхолму. Сви испитаници су дали усмени и писани пристанак пре самог почетка студије. Истраживање је обухватило 52 пацијента који су били на терапији ривароксабаном (15/20 mg), 50 пацијената на терапији дабигатраном (110/150 mg) и 70 здравих испитаника. Испитана су три глобална хемостатска теста: ендогени тромбински потенцијал (ЕТР), калибрисана аутоматизована тромбографија (САТ) и укупни хемостатски потенцијал (ОНР).

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 18) и графиконима (укупно 21). Приказ резултата је прегледан и разумљив. Показано је да постоји снажна повезаност између параметара ЕТП теста и

концентрације оба ДОАК у плазми. Може се закључити да САТ тест (калибрисана аутоматизована тромбографија) није довољно добар за утврђивање ефекта терапије дабигатраном и недовољно сензитиван код терапије ривароксабаном. ЕТР метод (ендогени тромбински потенцијал) представља потенцијално одговарајући тест за одређивање глобалног хемостатског капацитета код оба ДОАК. Улога ОНР теста (укупни хемостатски потенцијал) се мора испитати у додатним истраживањима.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су анализирани и објашњени резултати добијеног истраживања и упоређивани са доступним литературним подацима из исте области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Анице Петковић под називом „Ефекти директних оралних антикоагуланаса на глобалну хемостазу код пацијената са атријалном фибрилацијом”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Анализом резултата глобалних хемостатских тестова (ЕТР, САТ и ОНР), ово истраживање указује на измењену коагулацију код пацијената са атријалном фибрилацијом на терапији ривароксабаном или дабигатраном у односу на здраве појединце (контролну групу).

Хромогени тест продукције тромбина, ЕТП тест, чини се потенцијално погодним за одређивање хемостатског капацитета код пацијената са атријалном фибрилацијом на терапији како ривароксабаном, тако и дабигатраном. Параметри ЕТП методе указују на смањену продукцију тромбина и продужено време до почетка стварања тромбина, као и максималне концентрације код пацијената на терапији ДОАК. Утврђена је снажна повезаност између параметара ЕТП теста и концентрације оба ДОАК у плазми.

Резултати другог теста продукције тромбина, САТ теста, указују на недовољну осетљивост за терапију ривароксабаном код пацијената са атријалном фибрилацијом, што се потврђује слабом корелацијом са концентрацијом лека у плазми. С друге стране, САТ тест може се сматрати неадекватним за праћење пацијената на терапији дабигатраном код пацијената са атријалном фибрилацијом (АФ), због парадоксално високих вредности продукције тромбина у односу на контролу.

Ривароксабан не утиче на параметре ОНР теста код пацијената са АФ, док се у групи пацијената на терапији дабигатраном значајно смањио укупни коагулациони и хемостатски потенцијал и повећао фибринолитички потенцијал. Улога ОНР теста се мора потврдити у додатним истраживањима, јер није показана повезаност између параметара ОНР теста и концентрације ДОАК у плазми.

Иако је утврђена јака повезаност између концентрације ривароксабана у плазми и РТ-INR теста, као и између концентрације дабигатрана у плазми и аРТТ теста, не може се са сигурношћу тврдити да су ове методе погодне за праћење пацијената са атријалном фибрилацијом.

Постоји умерена повезаност између концентрације ривароксабана/дабигатрана у плазми и бубрежне функције, као и телесне масе код пацијената са атријалном фибрилацијом. Такође, уочена је умерена корелација ЕТР параметра са бубрежном функцијом, као и телесном масом код пацијената са атријалном фибрилацијом.

ЕТР параметар аутоматизованог хромогеног теста има велики потенцијал у искључивању високих концентрација дабигатрана у плазми код пацијената са атријалном фибрилацијом, што је од великог значаја уколико пацијент треба да се изложи некој клиничкој интервенцији.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и значајан допринос у сагледавању терапијског ефекта ДОАК и тестова за процену њихових ефеката, а такође указују на могућности нових истраживања сличног дизајна.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи.

1. **Petkovic A**, Al-Khalili F, Antovic A, Ammar M, Pruner I, Vranic A, Soutari N, Zdravkovic N, Malmström RE, Jakovljevic V, Antovic JP. Effects of rivaroxaban and dabigatran on global hemostasis in patients with atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(4):243-52. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Анице Петковић под називом „Ефекти директних оралних антикоагуланаса на глобалну хемостазу код пацијената са атријалном фибрилацијом” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Анице Петковић, урађена под коменторством проф. др Јована Антовића, ванредног професора Каролинска Института у Стокхолму, Шведска, и проф. др Владимира Јаковљевића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригинални научни допринос испитивању терапијских ефеката директних оралних антикоагуланаса и тестова за процену њиховог учинка.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Ефекти директних оралних антикоагуланаса на глобалну хемостазу код пацијената са атријалном фибрилацијом”** кандидата Анице Петковић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Марко Фолић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник



Проф. др Милоје Томашевић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област
Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 17.07.2020. године