

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 14.01.2026		Примљено	Време
Орг. јед.	05	275	

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 18.11.2025. године (број одлуке: IV-03-684/14) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Анализа фармакокинетичких и фармакодинамичких параметара меропенема код критично оболелих пацијената”, кандидата Александра Ранчића, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор Милош Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1.Наслов докторске дисертације: Анализа фармакокинетичких и фармакодинамичких параметара меропенема код критично оболелих пацијената
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера): Докторска дисертација кандидата Александра Ранчића је публикација настала као резултат оригиналног научноистраживачког рада кандидата и садржи сва неопходна поглавља: Увод, Циљеви, Хипотезе, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на укупно 70 страница на којима је кандидат представио 4 слике, 14 табела и 2 графикона. Приликом писања докторске дисертације, кандидат Александар Ранчић је поштовао академска правила цитирања резултата и тврдњи других истраживача, што је резултовало навођењем 198 библиографских података у поглављу Литература.
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера): Предмет истраживања ове докторске дисертације односио се на анализу најважнијих фармакокинетичких и фармакодинамичких параметара меропенема у специфичној популацији какву чине критично оболели пацијенти. Иако је меропенем антибиотик чије су фармакокинетичке и фармакодинамичке карактеристике добро познате у општој популацији,

важно је нагласити да код критично оболелих пацијената долази до развоја патофизиолошких механизма који могу да доведу до значајних алтерација фармакокинетице и фармакодинамике меропенема и других антибиотика. Познавање фармакокинетичких и фармакодинамичких карактеристика меропенема у популацији критично оболелих пацијената може допринети одређивању оптималних терапијских доза овог антибиотика и побољшању исхода лечење ових пацијената.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Анализом докторске дисертације кандидата Александра Ранчића може се констатовати да су полазне хипотезе адекватно тестиране.

На почетку спровођења истраживања постављене су четири хипотезе које су адекватно тестиране:

1. “Претпоставља се да ће на ФК/ФД карактеристике меропенема значајно утицати режим дозирања у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.” Резултати ове докторске дисертације оповргнули су постављену хипотезу, с обзиром да је показано да на вредност клиренса меропенема у испитиваној популацији критично оболелих пацијената утичу фактори као што су концентрација креатинина у серуму, број леукоцита, присуство хипертензије и конкомитантна употреба ванкомицина или колистина, док режим дозирања меропенема није била варијабла са статистички значајним утицајем на клиренс овог антибиотика. Такође, режим дозирања меропенема није била варијабла са статистички значајним утицајем на ФК/ФД профил меропенема у испитиваној популацији критично оболелих пацијената, будући да је показано да су фактори који предиспонирају субдозирањем меропенема код критично оболелих пацијената инфекције које узрокују *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*.
2. “Вредности фармакокинетичких параметара меропенема у испитиваној популацији се не разликују значајно од вредности истих параметара овог антибиотика у популацијама сличних карактеристика из других центара.” Ова полазна хипотеза се такође највећим делом испоставила нетачном, будући да је кандидат у одељку Дискусија анализирао резултате неколико студија које су проучавале популациону фармакокинетику меропенема код критично оболелих пацијената, а у којима су се израчунате вредности клиренса и волумена дистрибуције меропенема значајно разликовале од вредности ових фармакокинетичких параметара меропенема израчунатих у овом истраживању (клиренс= 3,80 L/h, волумен дистрибуције =3,52 L).
3. “Претпоставља се да ће године старости значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.” Испоставило се да је и трећа полазна хипотеза била нетачна, с обзиром да међу факторима са статистички значајним утицајем на клиренс меропенема код критично оболелих пацијената нема година старости пацијената, већ су то фактори попут концентрације креатинина у серуму, броја леукоцита, присуства хипертензије и конкомитантна употреба ванкомицина или колистина.
4. “Претпоставља се да ће дневна доза примењеног меропенема значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.” Четврта полазна хипотеза такође је нетачна, с обзиром да међу факторима са статистички значајним утицајем на клиренс меропенема код критично оболелих пацијената нема дневне дозе меропенема, већ су то фактори попут концентрације креатинина у серуму, броја леукоцита, присуства хипертензије и конкомитантна употреба ванкомицина или колистина.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Истраживање је спроведено као проспективна опсервациона студија по типу „серије случајева”,

у периоду од јуна 2021. године до октобра 2022. године у Универзитетском клиничком центру Крагујевац, Институту за јавно здравље Крагујевац и Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Спровођење истраживања је одобрено од стране Етичког одбора Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу дана 11.02.2021. године. Популацију испитаника чинили су критично оболели пацијенти лечени у УКЦК који су примали меропенем интравенски. У студију су били укључени критично оболели пацијенти са тешким инфекцијама (менингитис, пнеумонија, сепса, септични шок и фебрилна неутропенија) изазваним мултирезистентним грам-негативним бактеријама укључујући Enterobacteriaceae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa и сојеве Escherichia coli које продукују бета-лактамазе проширеног спектра дејства. Дијагнозу инфекције постављали су лекари специјалисти УКЦК на основу клиничких и лабораторијских параметара. Пацијенти су праћени на одељењима интензивне неге УКЦК. Узорак је имао карактеристике тзв. „згодног“ узорка, при чему су били укључени сви припадници испитиване популације који су у периоду испитивања испуњавали критеријуме за укључивање, а нису имали критеријуме за искључивање.

Истраживање је спроведено према методолошким постулатима за спровођење популационих фармакокинетичких истраживања. Након достизања равнотежног стања меропенема, од пацијената су венепункцијом узимани узорци крви за анализу (први у року од 5 до 30 минута након завршетка инфузије меропенема, и други 3 до 4 часа од истицања инфузије меропенема). Поступак припреме узорака и мерење концентрације меропенема у плазми спроведени су по методи која је претходно развијена и валидирана за потребе овог истраживања. Валидација HPLC методе за одређивање меропенема у плазми је спроведена према смерницама за валидацију биоаналитичких метода које препоручује Европска агенција за лекове (енгл. European medicines agency - EMA), кроз процену следећих параметара валидације: селективност, калибрациона крива, линеарност и радни опсег, лимит детекције и лимит квантификације, тачност и прецизност, принос екстракције (енгл. recovery), ефекат преношења (енгл. carry over), ефекат матрикса, интегритет разблажења и стабилност.

Популациона фармакокинетичка анализа спроведена је применом програма NON linear Mixed-Effects Modelling (NONMEM), тј. приступом нелинеарног моделовања комбинованих ефекта (верзија 5, ниво 1.1, дупла прецизност) и то кроз три корака: 1) развој базног модела за клиренс меропенема, 2) добијање пуног модела за клиренс меропенема и 3) добијање коначног модела за клиренс меропенема. Након завршене популационе фармакокинетичке анализе извршена је валидација коначног модела како би се извршила процена предиктивних перформанси и могућности клиничке примене добијеног коначног популационог фармакокинетичког модела. Валидација коначног фармакокинетичког модела вршена је "bootstrap" методом.

Поред развоја популационог фармакокинетичког модела меропенема, у оквиру ове докторске дисертације процењиван је и ФК/ФД профил меропенема у популацији критично оболелих пацијената. Фармакокинетички/фармакодинамички (ФК/ФД) индекс који најтачније одражава бактерицидну ефикасност меропенема јесте део интервала дозирања током којег концентрације слободног лека у плазми прелазе минималну инхибиторну концентрацију циљног патогена ($fT > MIC$). $fT > MIC$ је одређиван коришћењем криве концентрација у плазми/време, реконструисане помоћу калкулатора развијеног у Excel-у. На основу вредности $fT > MIC$ формиране су две групе пацијената. Прву групу чинили су пацијенти код којих је примењена доза меропенема била оптимална (100% $fT > MIC$), док су другу групу чинили случајеви, код којих примењена доза меропенема није била оптимална ($fT > MIC < 100\%$). Подаци о вредностима MIC код пацијената добијени су прегледом медицинске документације оних пацијената код којих су ове вредности претходно мерене у микробиолошкој лабораторији УКЦК или прегледом података Европског комитета за тестирање осетљивости на антимикробне лекове (EUCAST). Утицај појединих независних и збуњујућих варијабли на ФК/ФД профил меропенема процењени су коришћењем регресионих статистичких метода. Статистичка значајност је постојала ако је $p < 0,05$.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

На почетку истраживања постављени су следећи циљеви:

1. Одређивање фармакокинетичких (ФК) карактеристика меропенема у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у Универзитетском клиничком центру Крагујевац (УКЦК).
2. Процена ФК/ФД профила при различитим режимима дозирања меропенема у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.
3. Одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) меропенема у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.
4. Развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса меропенема и идентификација и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и варијабилност (интра- и интериндивидуалну) меропенема у популацији критично оболелих пацијената који примају меропенем у УКЦК.

Анализом завршене докторске дисертације кандидата Александра Ранчића може се констатовати да су сви постављени циљеви истраживања испуњени. Пре свега, испуњеност првог и трећег циља истраживања огледа се у чињеници да су израчунате типичне вредности клиренса и волумена дистрибуције меропенема у испитиваној популацији биле 3,80 L/h, односно 3,52 L. Други циљ истраживања такође је испуњен, с обзиром да је процена ФК/ФД профила меропенема спроведена код пацијената са различитим режимима дозирања овог антибиотика који су подразумевали његову примену у укупним дневним дозама од 2 до 6 грама дневно. Коначно, четврти циљ истраживања испуњен је кроз развој следећег популационог фармакокинетичког модела клиренса меропенема у популацији критично оболелих пацијената: $CL (L/h) = 5,29 \times [KPE]^{0,000001} \times [LJK]^{(-0,165)} + 0,000001 \times XTA + 0,825 \times VAN + 1,28 \times KOL$ при чему је CL клиренс, KPE је скраћеница за концентрацију креатинина у серуму, LJK за број леукоцита, XTA за присуство хипертензије, VAN за конкомитантну употребу ванкомицина, а KOL за конкомитантну употребу колистина.

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 огледају се у следећим сазнањима:

-HPLC метода за одређивање концентрације меропенема у плазми развијена за потребе овог истраживања задовољава критеријуме за употребу у клиничкој пракси у сврху оптимизације дозе меропенема у склопу терапијског мониторинга овог антибиотика, јер су резултати свих тестова за валидацију биоаналитичких метода били задовољавајући.

-Типичне вредности клиренса и волумена дистрибуције меропенема у испитиваној популацији су биле 3,80 L/h, односно 3,52 L.

-Варијабле које су испољиле статистички значајан утицај на клиренс меропенема у коначном популационом фармакокинетичком моделу меропенема биле су концентрација креатинина у серуму, број леукоцита, присуство хипертензије и конкомитантна употреба ванкомицина или колистина.

-Године старости пацијената нису значајно утицале на клиренс меропенема код критично оболелих пацијената.

-Дневна доза примењеног меропенема није значајно утицала на клиренс меропенема код

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

критично оболелих пацијената.

-ФК/ФД анализа је показала да је меропенем адекватно дозиран код већине критично оболелих пацијената.

-Фактори који предиспонирају субдозирањем меропенема код критично оболелих пацијената су инфекције које узрокују *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*.

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

1. Rančić A, Folić M, Petrović N, Ilić Todorović V, Stanojević M, Milosavljević M, Milentijević M, Janković S. Validation of novel high-performance liquid chromatography method for meropenem quantification in plasma. *Acta Pol Pharm.* 2024;81(1):71-82. doi: 10.32383/appdr/183621. M23
2. Rančić A, Milosavljević MN, Rosić N, Milovanović D, Folić M, Ružić Zečević D, Petrović N, Milojević Čorbić M, Dabanović V, Janković SM. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients. *Open Med (Wars).* 2024; 19: 20241004. doi:10.1515/med-2024-1004. M22

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 "meropenem", "population pharmacokinetics", "critically ill patients", "PK/PD index", "HPLC methods" и "validation of bioanalytical methods" нису пронађене студије које на тако свеобухватан и целовит начин анализирају развој и валидацију неке нове HPLC методе за детерминацију концентрације меропенема у плазми, а све у циљу њеног коришћења за развој популационог фармакокинетичког модела клиренса меропенема и одређивање ФК/ФД индекса овог антибиотика у популацији критично оболелих пацијената.

Извештај о провери оригиналности докторске дисертације указао је на минимална степена подударности текста, који је највећим делом последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, те претходно публикованих резултата истраживања кандидата. Узимајући ове чињенице у обзир, Комисија констатује да докторска дисертација под називом "Анализа фармакокинетичких и фармакодинамичких параметара меропенема код критично оболелих пацијената" представља резултат оригиналног научноистраживачког рада кандидата Александра Ранчића.

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

Анализом резултата добијених истраживањем у оквиру ове докторске дисертације може се констатовати да су исти од великог практичног и клиничког значаја и да доприносе постојећим научним сазнањима у овој области. Пре свега, као резултат ове докторске дисертације проистекла је нова, валидирана HPLC метода која се може користити за одређивање концентрације меропенема у плазми пацијената. Нова HPLC метода је једноставна, брза и ефикасна за рутинско одређивање меропенема у плазми. Када је у питању популациона фармакокинетичка анализа меропенема, може се констатовати да се највећи научни и практични допринос ове докторске дисертације огледа у сазнањима да конкомитантна примена ванкомицина или колистина значајно утиче на клиренс меропенема у популацији критично оболелих пацијената. Коначно, резултати дела докторске дисертације који је проучавао ФК/ФД профил меропенема код критично оболелих пацијената такође су од великог клиничког значаја, с обзиром да указују на повећани ризик од субдозирања овог антибиотика код критично оболелих пацијената са инфекцијама узрокованих бактеријама као што су *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*.

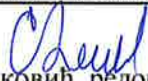
1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације под називом “Анализа фармакокинетичких и фармакодинамичких параметара меропенема код критично оболелих пацијената” кандидата Александра Ранчића, а који су прописани студијским програмом, општим актима Факултета медицинских наука и општим актима Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Анализа фармакокинетичких и фармакодинамичких параметара меропенема код критично оболелих пацијената”, кандидата Александра Ранчића, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:


Слободан Јанковић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/Фармакологија и
токсикологија; Клиничка фармација

Председник комисије


Драган Миловановић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/Фармакологија и
токсикологија

Члан комисије


Викторија Драгојевић Симић, редовни професор

Медицински факултет Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду

Медицинске науке/Фармакологија и
токсикологија

Члан комисије