

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ**

Одлуком бр. 57/137 од 06.11.2025. године на 137. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета у Београду, која је одржана 30.10. 2025. године, именована је Комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„МОДЕЛ-НЕЗАВИСНА И МОДЕЛ-ЗАВИСНА АНАЛИЗА УТИЦАЈА
ИЗАБРАНИХ ФАКТОРА НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ИТРАКОНАЗОЛА“**

кандидаткиње вс др мед. спец др Милијане Миљковић, из Центра за клиничку фармакологију Војномедицинске академије у Београду.

Ментор: вс проф. др Викторија Драгојевић Симић, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду.

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације именована је у саставу:

1. **ВС проф. др Весна Беговић Купрешанин, МФ ВМА, УО – председник комисије**
2. **ВС проф. др Александра Ковачевић, МФ ВМА, УО – члан комисије**
3. **Проф. др Милица Бајчетић, Медицински факултет Универзитета у Београду – члан комисије**

На основу анализе приложене докторске дисертације, као и њеног идејног пројекта, Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације једногласно подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

1) Основни подаци о докторанду и докторској дисертацији

Докторска дисертација под насловом „МОДЕЛ-НЕЗАВИСНА И МОДЕЛ-ЗАВИСНА АНАЛИЗА УТИЦАЈА ИЗАБРАНИХ ФАКТОРА НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ИТРАКОНАЗОЛА“, кандидаткиње в.с. др мед. спец. Милијане Миљковић, са Катедре за фармаколошке науке МФ ВМА Универзитета одбране у Београду, написана је на укупно 95 страна и подељена је на следећа поглавља: увод (20 страна), хипотезе и циљеви (2 стране), испитаници и методе (8 страна), резултати (31 страна), дискусија (14 страна), закључци (2 стране), литература (13 страна) и прилози (5 страна). Увод је илустрован са једном сликом, једном табелом и једним графиконом. Резултати су документовани са 12 табела, 17 графикона и једним прилогом. У дисертацији су наведени подаци из 183 цитатна извора. Рад по својој структури садржи све елементе докторске дисертације.

2) Предмет и циљ докторске дисертације

У приложеном докторском раду испитане су промене концентрације лека итраконазола и његовог метаболита хидрокси-итраконазола у крви у функцији времена након једнократне примене лека код здравих испитаника, утицај изабраних фактора (узраст, пол и индекс телесне масе) на промене измерених концентрација, као и њихов утицај на вредности фармакокинетичких параметара добијених модел-независном (непросторном) и модел-зависним (модел једног и два простора) фармакокинетичким анализама. **Циљеви** рада су јасно дефинисани и у складу са постављеним хипотезама. Они садрже и све параметре које је било потребно прикупити током истраживања и статистички обрадити, како би се дошло до резултата на основу којих је могуће извући валидне закључке. У вези са тим, ова дисертација се бави оригиналном идејом која је значајна за развој фармаколошке науке, посебно клиничке фармакокинетики и њеном применом не само приликом развоја лека, него и у свакодневној клиничкој пракси.

3) Основне хипотезе

Хипотезе су формиране на основу очекиваних резултата студије и досадашњих познатих чињеница описаних у уводу. Приказане су кроз тврдњу да постоје статистички значајне разлике у концентрацији лека итраконазола и његовог метаболита хидрокси-итраконазола у крви здравих људи након његове једнократне пероралне примене, као и разлике између њихових фармакокинетичких параметара код испитаника добијених применом модел-независне (непросторне анализе), које су условљене деловањем пола, индекса телесне масе и старости испитаника. Према другој постављеној хипотези постоји значајан утицај испитиваних фактора (пол, узраст и индекс телесне масе) и на варијабилност фармакокинетики итраконазола након давања лека *per os* када се примени модел-зависна (просторна) фармакокинетичка анализа.

Потврђено је да је пол био тај фактор који је утицао на концентрације итраконазола и хидрокси-итраконазола у крви, као и на његове фармакокинетичке параметре када су примењене модел-независна и модел-зависне анализе у овом испитивању.

4) Кратак опис садржаја докторске дисертације

У поглављу "Увод" описан је кратак историјат развоја антигљивичних лекова, укључујући и итраконазол, његова општа физичко-хемијска својства и механизам дејства и настанка резистенције на овај лек. Посебно је детаљно описана фармакокинетика итраконазола након примене код људи, али и индикације за његову примену и дозирање, контраиндикације, интеракције итраконазола са лековима и храном, и нежељена дејства. Посебна пажња је посвећена различитим факторима који утичу на фармакокинетiku итраконазола код људи. Такође, у уводу, итраконазол се разматра као високо варијабилан лек, што га чини значајним кандидатом за терапијски мониторинг, а што је од значаја за свакодневну лекарску праксу, а дат је и јасан преглед фармакокинетичких анализа којима се може детаљно описати фармакокинетика итраконазола. Посебан значај је посвећен дефиницији, подели и значају фармакокинетичких анализа итраконазола, како непросторне, тако и просторне, захваљујући могућности конструисања једног, два и више просторних модела.

У поглављу **Испитаници и методе** кандидаткиња је навела да ће истраживање бити реализовано као додатна фармакокинетичка и статистичка обрада података добијених из већ раније спроведеног клиничког фармакокинетичког испитивања итраконазола. Подаци за анализу података су добијени из серија узорака испитаника који су учествовали у испитивању упоредне биолошке расположивости и процене биолошке еквивалентности Kanazol® капсула од 100 милиграма итраконазола (Slaviamed d.o.o, Београд) и Sporanox® капсула од 100 милиграма итраконазола (JanssenCilag S.P.A, Италија), при чему су узорци плазме прикупљени из рандомизоване, отворене, моноцентричне, делимично поновљене, троструко унакрсне студије са два третмана, у три секвенце и три периода времена, након једнократне пероралне дозе.

Испитаници су биле здраве особе оба пола, индекса телесне масе (BMI) од 19-29 kg/m², непушачи, који не конзумирају алкохол и не злоупотребљавају лекове и психоактивне супстанце, који су потписао/потписала пристанак за учешће у испитивању, који су били способни за сарадњу са истраживачем и његовим особљем и који су дали пристанак за учешће у истраживању. Након стандардизованог висококалоричног оброка (800-1000 kcal) испитаницима је дата једна капсула лека у три наврата, што је било раздвојено периодом испирања (*washout*) од 14 дана. Укупно је било 38 учесника у студији, са 16 добијених узорака крви по испитанику у једном периоду, у одговарајућим временским интервалима, што је означено као сетови концентрација, а реализовано је у 3 временска периода. На тај начин је добијено укупно 114 сетова концентрација лека (а што је у случају испитивања утицаја пола износило 66 сетова добијених од испитаника мушког пола и 48 сетова од испитаница женског пола).

Плазматске концентрације итраконазола и хидрокси-итраконазола су анализиране помоћу валидираних метода течне хроматографије са масеном спектрометријом.

Појединачни профили итраконазола из плазме испитаника су коришћени за израчунавање фармакокинетичких параметара применом програма *Kinetica software version 5.0 (Thermo Fisher Scientific Inc., USA)*. Фармакокинетички параметри су коришћени за непросторну фармакокинетичку анализу, као и за просторну фармакокинетичку анализу. Просторна анализа је обухватила фармакокинетички модел од једног простора и два простора.

За израду ове дисертације коришћене су следеће варијабле:

Независне варијабле које су посматране су биле пол, индекс телесне масе и узраст испитаника.

Зависне варијабле представљене су фармакокинетичким параметрима добијеним на основу вредности концентрације итраконазола и његовог метаболита, хидрокси-итраконазола модел непросторном и просторним фармакокинетичким анализама: $C_{\max}$ - максимална концентрација лека и $C_{\max \text{ corr}}$ - коригована максимална концентрација лека (добија се када се $C_{\max}$ подели количником дате дозе лека од 100мг и телесне тежине изражене у кг) добијене коришћењем непросторне анализе; $C_{\max \text{ calc}}$ и $C_{\max \text{ calc corr}}$ (вредности $C_{\max}$ и $C_{\max \text{ corr}}$ добијене просторном анализом); t_{lag} - период времена који прође између примене лека и појаве његове мерљиве концентрације у крви; $t_{\max}$ - време за које се постигне максимална концентрација лека у крви (непросторна анализа) и $t_{\max \text{ calc}}$ ($t_{\max}$ израчунато просторном анализом); MRT - средње време задржавања лека у организму; AUC_{72h} - површина испод криве концентрација-време од 0 до 72h и $AUC_{72h \text{ corr}}$ (коригована вредност AUC_{72h}) у непросторној анализи; AUC_{∞} - површина испод криве концентрација-време од 0 до бесконачно и $AUC_{\infty \text{ corr}}$ (коригована вредност AUC_{∞}) у непросторној анализи; AUC -површина испод криве концентрација-време и AUC_{corr} (коригована вредност AUC) у просторној анализи; k_a - константа ресорпције; k_e - константа елиминације; k_{12} - константа преласка из централног у периферни простор (просторна анализа); k_{21} - константа преласка из периферног у централни простор (просторна анализа); α и β - експоненти (просторна анализа); A и B - коефицијенти збира експоненцијала (просторна анализа); $t_{1/2}$ - полувреме елиминације лека; Cl/F - клиренс; V_d/F - привидан волумен дистрибуције након оралне примене (непросторна анализа), привидан волумен дистрибуције централног простора након оралне примене у једнопросторној анализи; V_z/F - привидан волумен дистрибуције за време терминалне фазе након оралне примене лека; $V1/F$ -привидан волумен дистрибуције централног простора у двопросторној анализи.

За ово истраживање добијена је сагласност Етичког одбора ВМА и Етичког одбора МФ ВМА. За статистичку обраду података је коришћен софтвер *SPSS version 26.0 software*, а вредност $p < 0.05$ се сматрао значајном током свих анализа.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз упоредни приказ добијених резултата докторске дисертације и података из литературе. Кандидаткиња садржајно и критички сагледава резултате у складу са постојећим сазнањима добијених анализом литературних података из области фармакокинетике итраконазола и примене модел-

независне и модел зависних анализа. Начин писања дискусије и аргументација показују да др Миљковић суверено влада проблематиком теме докторске тезе. Ово истраживање наглашава значај примене модел зависних анализа у расветљавању кинетике високо варијабилних лекова, какав је итраконазол, као и значај терапијског мониторинга овог лека.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Они су концизни и правилно изведени.

Литература садржи 183 цитатна извора.

5) Остварени резултати и научни допринос докторске дисертације

Концентрација хидрокси-итраконазола, метаболита итраконазола, након пероралне примене лека у дози од 100мг код здравих одраслих особа је већа од концентрације итраконазола, а статистичку значајност достиже од другог до двадесетчетвртог часа, као и у последњем мерењу, у 72. сату након примене итраконазола.

У складу са тиме, максималне концентрације хидрокси-итраконазола, време њиховог постизања и количина метаболита у системској циркулацији је била статистички значајно већа у односу на итраконазол. Волумен дистрибуције метаболита, као и полувреме елиминације су били значајно мањи у односу на лек.

Када је анализом вишеструке линеарне регресије тестиран утицај независних варијабли пола, узраста и индекса телесне масе, на зависне варијабле, површину испод криве концентрација-време са екстраполацијом у бесконачност итраконазола, хидрокси-итраконазола, као и њиховог збира, показано је да је само пол имао имао значајан утицај на вредност ових фармакокинетичких параметара добијених из непросторне анализе.

У нашем испитивању концентрације итраконазола и хидрокси-итраконазола у плазми мушких испитаника су биле веће у односу на жене у току целог посматраног периода након примене лека, али је та мања изложеност жена и леку и метаболиту била израженија за метаболит.

Упоређивањем сетова концентрација лека и метаболита добијених од мушких и женских испитаника применом непросторне фармакокинетичке анализе потврђено је да су жене биле значајно мање изложене леку и метаболиту, али се то у већој мери односило на метаболит. То је било још значајније када је урађена корекција фармакокинетичких параметара у односу на телесну тежину, што је додатно потврдило значај пола као фактора који утиче на разлике у њиховој фармакокинезици. Значајно веће вредности волумена дистрибуције лека и метаболита добијене из сетова концентрација женског пола у односу на мушки су додатно објасниле њихове значајно ниже концентрације у плазми код жена.

Применом једнопросторног модела потврђени су налази добијени применом неппросторне анализе да је у жена изложеност леку била мања, али су и добијени резултати који директно показују слабију ресорпцију итраконазола у жена у односу на мушки пол, као и показатеље варијабилности те ресорпције у мањем проценту сетова концентрација лека код оба пола.

Применом двопросторног модела показано је да је ресорпција итраконазола, у складу са налазима из једнопросторног, лошија у жена него код мушкараца, али је додатно доказана већа варијабилност овог процеса код женског пола. Такође, процес дистрибуције овог лека се разликују међу половима, као и процеси елиминације, не само због ефикаснијег ефекта првог пролаза, него и израженије терминалне фазе елиминације након пероралне примене итраконазола у жена.

Примена једнопросторног и двопросторног фармакокинетичког модела итраконазола након његовог пероралног давања била је у потпуности адекватна и они су били комплементарни за објашњење понашања овог високо варијабилног лека у здравих одраслих особа. Штавише, применом двопросторног модела добијена су значајна додатна објашњења у односу на једнопросторни, а неки параметри, као што је изложеност организма леку, су адекватније процењени његовом применом.

6) Објављени радови из докторске дисертације

Miljković M, Rančić N, Kovačević A, Cikota Aleksić B, Skadrić I, Jačević V, et al. Influence of Gender, Body Mass Index, and Age on the Pharmacokinetics of Itraconazole in Healthy Subjects: Non-Compartmental Versus Compartmental Analysis. *Front. Pharmacol* 2022; 13: 796336. M21a

Miljković M, Kovačević A, Mikov M, Stanojković T, Dragojević Simić V. Two-compartment pharmacokinetic model of itraconazole after single oral dose administration – gender differences. *Vojnosanit Pregl* 2025; 82(8): 513–522. M23

7) Подаци о извршеној провери на плагијаризам

Докторску дисертацију је проверила Универзитетска библиотека Универзитета одбране софтверским програмом iThenticate, са резултатом од 1%.

8) Закључак

Кандидат др Милијана Миљковоћ испуњава све услове који обухватају написану докторску дисертацију и објављене радове у којима је први аутор, а који су проистекли из ове тезе и објављени у часописима категорије M21a и M23.

Докторска дисертација **„МОДЕЛ-НЕЗАВИСНА И МОДЕЛ-ЗАВИСНА АНАЛИЗА УТИЦАЈА ИЗАБРАНИХ ФАКТОРА НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ**

ИТРАКОНАЗОЛА“ је урађена у складу са одобреном пријавом и представља оригинално и самостално научно дело из области фармакологије и клиничке фармакологије. Истраживање је спроведено у складу са етичким принципима и начелима научно-истраживачког рада, а теза је написана студиозно и систематично. Добијени резултати дају значајан допринос у сагледавању: избора одговарајућих фармакокинетичких модела при испитивању високо варијабилних лекова, као што је итраконазол, утицаја пола на фармакокинетiku итраконазола, значаја равноправног укључивања жена и мушкараца у клиничка испитивања, као и значаја увођења терапијског мониторинга итраконазола у свакодневну лекарску праксу.

На основу свега наведеног Комисија закључује да докторска дисертација др Милијане Миљковић испуњава све предвиђене критеријуме које захтева академска пракса и да даје значајан допринос проучавању у наведеној области. С обзиром на то да кандидаткиња испуњава све законом предвиђене услове за одбрану докторске дисертације, комисија једногласно предлаже Одбору за докторске студије и научно-истраживачку делатност Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране да извештај прихвати и предложи Наставно-научном већу МФ ВМА УО да овај рад прихвати као завршену докторску дисертацију кандидаткиње др Милијане Миљковић и одобри јавну одбрану.

У Београду,

06.11.2025. године

1. ВС проф. др Весна Беговић Купрешанин, МФ ВМА, УО – председник комисије

Весна Беговић Купрешанин

2. ВС проф. др Александра Ковачевић, МФ ВМА, УО – члан комисије

Александра Ковачевић

3. Проф. др Милица Бајчетић, Медицински факултет Универзитета у Београду – члан комисије

Милица Бајчетић

