

Факултет Фармацеутски

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

01 број 841/1-1

Већу научних области
медицинских наука

(Број захтева)

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)09.04.2026.

(Датум)

ЗАХТЕВ**за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора**

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

„Развој и употреба популационог фармакокинетичког модела амикацина и ванкомицина за оптимизацију режима дозирања код критично обољелих болесника на различитим модалитетима екстракорпоралне хемоадсорпције“

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Фармацеутске науке – Фармакокинетика и клиничка фармација

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

ШПИРИЋ (БОРИСЛАВ) НИКОЛИНА

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Бањој Луци– Медицински факултет
студијски програм: основне студије Фармације3. Година дипломирања: 2006.4. Година уписа на докторске студије: 2014.5. Назив студијског програма
докторских студија:Докторске академске студије, Фармацеутске науке, модул:
Фармакокинетика и клиничка фармација

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: **Проф. др Катарина Вучићевић**

Звање: редовни професор Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета (Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Jovanović M, Homšek A, Marković S, Kralj Đ, Svorcan P, Knežević Ivanovski T, Odanović O, **Vučičević K**. Review and External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models for Vedolizumab in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Assessing Predictive Performance and Clinical Applicability. *Biomedicines*. 2025;13(1):43.
2. Pejčić Z, Topić Vučenović V, Miljković B, **Vučičević K**. Integrating Clopidogrel's First Pass Effect in a Joint Semi-Physiological Population Pharmacokinetic Model of the Drug and its Inactive Carboxylic Acid Metabolite. *Pharmaceutics* 2024;16(5): 685.
3. Fernando Magro, Samuel Fernandes, Marta Patita, Bruno Arroja, Paula Lago, Isadora Rosa, Helena Tavares de Sousa, Paula Ministro, Irina Mocanu, Ana Vieira, Joana Castela, Joana Moleiro, Joana Roseira, Eugénia Cancela, Paula Sousa, Francisco Portela, Luís Correia, Paula Moreira, Sandra Dias, Joana Afonso, Silvio Danese, Laurent Peyrin-Biroulet, **Katarina M Vucicevic**, Mafalda Santiago. The influence of subclinical active inflammation on IFX pharmacokinetic modeling and disease progression assessment: findings from a prospective real-world study in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2024;18(7):1102-12.
4. Panić B, Jovanović M, Lukić V, **Vučičević K**, Miljković B, Milovanović S. Association of clozapine and norclozapine levels with patient and therapy characteristics-focus on interaction with valproic acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(11):1557-64.
5. Garcia-Cremades M, **Vučičević K**, Hendrix CW, Jayachandran P, Jarlsberg L, Grant R, Celum CL, Martin M, Baeten JM, Marrazzo J, Anderson P, Choopanya K, Vanichseni S, Glidden DV, Savic RM. Characterizing HIV-Preventive, Plasma Tenofovir Concentrations-A Pooled Participant-level Data Analysis From Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Clinical Trials. *Clin Infect Dis*. 2022;75(11):1873-82.

Име и презиме ментора: **Др сц. Пеђа Ковачевић**

Звање: редовни професор, Универзитет у Бањој Луци – Медицински факултет, Универзитетски клинички центар Републике Српске Бања Лука (Ужа научна област: Интерна медицина – интензивна медицина)

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Kovacevic P**, Spiric N, Vucicevic K, Dragic S, Momcicevic D, Zlojutro B, Jandric M, Kovacevic T. Impact of different extracorporeal blood purification strategies during continuous renal replacement therapy in septic shock patients. *J Intensive Med*. 2026 Feb 19. In press.
2. Mallat J, Siuba MT, Abou-Arab O, **Kovacevic P**, Ismail K, Duggal A, Guinot P G. Changes in pulse pressure variation induced by passive leg raising test to predict preload responsiveness in mechanically ventilated patients with low tidal volume in ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2025;29:18. doi:10.1186/s13054-024-05238-x.
3. **Kovacevic P**, Vidovic J, Tomic B, Mallat J, Ait Hssain A, Rotimi M, Akindele OT, Doi K, Mishra R, Meyer FJ, Palibrk I, Skrbic R, Boloña E, Kilickaya O, Gajic O. Consensus statements for the establishment of medical intensive care in low-resource settings: international study using modified Delphi methodology. *Crit Care*. 2024;28:323. doi:10.1186/s13054-024-05113-9.
4. Milakovic D, Kovacevic T, **Kovacevic P**, Barisic V, Avram S, Dragic S, Zlojutro B, Momcicevic D, Miljkovic B, Vucicevic K. Population pharmacokinetic model of linezolid and probability of target attainment in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation—a step toward correct dosing. *Pharmaceutics*. 2024;16:253. doi:10.3390/pharmaceutics16020253.
5. **Kovacevic P**, Meyer FJ, Gajic O. Challenges, obstacles, and unknowns in implementing principles of modern intensive care medicine in low-resource settings: an insider's perspective. *Intensive Care Med*. 2024;50:141–143. doi:10.1007/s00134-023-07270-x.

Наставно научно веће Универзитета у Београду-Фармацеутског
факултета

Обавештавамо вас да је

(назив надлежног тела факултета).

на седници одржаној 05.03.2026. размотрило предложену тему и закључило да је
тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја
за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

-
- Прилог 1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

**Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми
и у једном писаном примерку за архиву Универзитета**

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
11000 БЕОГРАД
Ул. Војводе Степе 450
01 број 841/1
09.04.2026. године

На основу члана 94. Статута Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета и предлога Комисије за последипломске студије – докторске студије, Наставно-научно веће Фармацеутског факултета у Београду на седници одржаној 09.04.2024. године, донело је

О Д Л У К У

ПРИХВАТА СЕ извештај Комисије за оцену испуњености услова кандидата **спец. фарм. Николине Шпирић** и научне заснованости теме за израду докторске дисертације под насловом:

„Развој и употреба популационог фармакокинетичког модела амикацина и ванкомицина за оптимизацију режима дозирања код критично обољелих болесника на различитим модалитетима екстракорпоралне хемоадсорпције“

и упућује Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду на усвајање, а по добијеној писаној сагласности одобрава израду докторске дисертације.

Ментори:

1. Др сц. Катарина Вучићевић, редовни професор, Универзитет у Београду-Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
2. Др сц. Пеђа Ковачевић, редовни професор, Универзитет у Бањој Луци – Медицински факултет, Универзитетски клинички центар Републике Српске Бања Лука (Ужа научна област: Интерна медицина – интензивна медицина)

Одлуку доставити: именованој, Универзитету, декану, менторима, продекану за последипломску наставу и континуирану едукацију, секретару, Одсеку за наставу и студентска питања, председнику комисије за последипломске студије – докторске студије (Проф др. Биљани Антонијевић), пословном секретару и архиви.

ПРЕДСЕДНИК
НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА
ФАРМАЦЕУТСКОГ
ФАКУЛТЕТА

Проф. др Наташа Богавац
Станојевић

**НАСТАВНО - НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ**

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Предмет: Извештај о оцени испуњености услова кандидата и научне заснованости теме докторске дисертације

На основу члана 28. Статута Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета и предлога Комисије за последипломску наставу - докторске студије, Наставно-научно веће Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета, на седници одржаној 05.03.2026. године, донело је одлуку о именовању Комисије за писање извештаја о оцени испуњености услова кандидата **маг. фарм. спец. Николине Шпирић** и научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Развој и употреба популационог фармакокинетичког модела амикацина и ванкомицина за оптимизацију режима дозирања код критично оболелих болесника на различитим модалитетима екстракорпоралне хемоадсорпције“

под менторством:

- 1) др сц. Катарина Вучићевић, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет (ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
- 2) др сц. Пеђа Ковачевић, ванредни професор, Универзитет у Бањој Луци - Медицински факултет, Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука (ужа научна област: Интерна медицина – интензивна медицина)

у саставу:

- 1) др сц. Бранислава Миљковић, редовни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет (ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
- 2) др сц. Тијана Ковачевић, ванредни професор, Универзитет у Бањој Луци - Медицински факултет; Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука (ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)
- 3) др сц. Марија Јовановић, ванредни професор, Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет (ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену подобности теме, чланови Комисије подносе Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија кандидата

Николина Шпирић рођена је 22.01.1980. године у Дрвару где је завршила основну школу, а гимназију, општи смер, завршила је у Бањој Луци. Студије на Медицинском факултету - Универзитет у Бањој Луци, одсек фармација, уписала је школске 1998/1999. године и дипломирала 2005. године са просечном оценом 8,3. По завршетку факултета, обавила је приправнички стаж у трајању од 12 месеци, положила стручни испит и стекла лиценцу за обављање делатности маистра фармације. Уписала је специјалистичке студије на Фармацеутском факултету - Универзитет у Београду и 2017. године стекла звање специјалисте клиничке фармације. Докторске академске студије на Фармацеутском факултету - Универзитет у Београду, из уже научне области фармакокинетика и клиничка фармација, уписала је школске 2014/2015. године.

Од јануара 2006. године до јануара 2010. године запослена је у ЗУ апотеке „Моја апотека“, где је била на позицији маистра фармације, а од јануара 2010. године почиње са радом у Клиничкој апотеци Универзитетског клиничког центра Републике Српске. Од 2011. године до краја 2016. године, од стране Министарства здравља и социјалне заштите Републике Српске, а у оквиру пројекта Светске здравствене организације за контролу и сузбијање заразних болести, обављала је функцију ентитетског менаџера за антитуберкулотске лекове. У периоду од децембра 2008. године до априла 2014. године обављала је функцију члана Стручног већа Агенције за лекове и медицинска средства Босне и Херцеговине. Од 2015. до 2018. године била је члан Комисије за лекове Фонда здравственог осигурања Републике Српске. Од 2013. године је секретар и активни члан Комисије за лекове и терапију Универзитетског клиничког центра Републике Српске. Као део студијског тима, у функцији фармацеута или студијског координатора, од 2011. учествовала је у преко десет клиничких истраживања која се баве испитивањем ефикасности и безбедности биолошке терапије у немалигним индикацијама. Од 2024. године ментор је на специјалистичким студијама из Клиничке фармације на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци. Присуствовала је већем броју међународних научних скупова и конференција из области фармације. Има један рад публикован у водећем међународном часопису.

Б. Објављени радови и саопштења кандидата

Радови објављени у целини:

1. Kovačević P, Špirić N, Vučićević K, Dragić S, Momčićević D, Zlojutro B, Jandrić M, Kovačević T, Mallat J. Impact of different extracorporeal blood purification strategies during continuous renal replacement therapy in septic shock patients. *J Intensive Med.* 2026; [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.jointm.2025.12.010. (водећи међународни часопис M21, ИФ=3,3)
2. Kovačević T, Avram S, Milaković D, Špirić N, Kovačević P. Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients. *J Basic Clin Pharm.* 2016; 7(3): 65-9. doi: 10.4103/0976-0105.183260. (међународни часопис без ИФ, није на JCR/WoS листи)
3. Kovačević T, Avram S, Milaković D, Špirić N, Kovačević P. Doziranje vankomicina i gentamicina kod kritično oboljelih u KC Banja Luka. *Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske - Respiratio.* 2014; 4: 75-81. (časopis националног значаја)

Саопштења на научним скуповима:

1. Kovačević T, Nedinić S, Kosić M, Barišić V, Krivokuća M, Špirić N, Miljković B. Clinical pharmacist role in identifying pharmacotherapy problems during hospital admission: observational study. 52nd ESCP Symposium on Clinical Pharmacy "Implementing and scaling sustainable Clinical Pharmacy" Krakow, Poland, 21–23. October, 2024. *Int J Clin Pharm* 2025; 47: 527. doi.org/10.1007/s11096-025-01891-6.
2. Kosić M, Kovačević T, Miljković B, Barišić V, Špirić N, Krivokuća M. Antibiotic prophylaxis in elective surgery – dose errors and surgical site infection risks: observational study. 52nd ESCP Symposium on Clinical Pharmacy "Implementing and scaling sustainable Clinical Pharmacy" Krakow, Poland, 21–23. October, 2024. *Int J Clin Pharm* 2025; 47: 568. doi.org/10.1007/s11096-025-01891-6.
3. Milaković D, Marinković T, Špirić N, Kecman R. Presence of vancomycin-resistant enterococci in the Clinical Center Banja Luka. ESCP international workshop patients: infections and the clinical pharmacist. Leuven, Belgium, 3 May–1 June, 2012. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34(5): 790. doi.org/10.1007/s11096-012-9677-4
4. Špirić N, Marinković T, Milaković D, Kecman R. Case report of hyperuricemia caused by pyrazinamide in the Clinical Centre Banja Luka. ESCP international workshop patients: infections and the clinical pharmacist. Leuven, Belgium, 3 May–1 June, 2012. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34(5): 792-3. doi.org/10.1007/s11096-012-9677-4
5. Špirić N, Marinković T, Milaković D, Kecman R. Antimicrobial resistance of gram-negative bacteria in the Clinical Centre Banja Luka. ESCP international workshop patients: infections and the clinical pharmacist. Leuven, Belgium, 3 May–1 June, 2012. *Int J Clin Pharm.* 2012; 34(5): 793. doi.org/10.1007/s11096-012-9677-4
6. Milaković D, Marinković T, Špirić N, Kecman R. Propisivanje profilaktičkih lijekova kod pacijenata na antiagregacionoj terapiji. In: Zbornik radova Drugog kongresa farmaceuta Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem; 2011 Nov 17–20; Banja Luka, Bosnia and Herzegovina. Banja Luka;; 2011. p. 33–37.

В. Образложење теме докторске дисертације кандидата

1. Научна област

Фармакокинетика и клиничка фармација

2. Предмет научног истраживања

Научно истраживање у оквиру докторске дисертације маг. фарм. спец. Николине Шпирић обухвата карактеризацију фармакокинетичког профила амикацина и ванкомицина код критично оболелих пацијената са сепсом и/или септичним шоком који се лече екстракорпоралном терапијом, континуираном вено-венском хемодијализацијом (*CVVHDF*) уз примену хемоадсорбенса *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®]. Истраживање обухвата процену популационих фармакокинетичких параметара ових антибиотика. Такође, анализираће се вероватноћа постизања циљних вредности фармакокинетичког-фармакодинамичког (ФК-ФД) индекса и кумулативна фракција одговора за релевантне грам-позитивне и грам-негативне патогене, са циљем дефинисања оптималних режима дозирања наведених антибиотика. Поред тога, процењиваће се и способност уклањања инфламаторних, хематолошких и биохемијских параметара током екстракорпоралне терапије *CVVHDF* уз примену хемоадсорбенса *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®].

3. Научна заснованост предложене теме докторске дисертације

У структури морбидитета критично оболелих пацијената, сепса се издваја као кључни узрок мултисистемске дисфункције и учесталог пријема у оквиру интензивног лечења. Њена дефиниција наглашава кључну улогу поремећеног, односно нехомеостатског одговора домаћина на инфекцију, као и чињеницу да сепса представља знатно тежи и потенцијално смртоносан клинички ентитет у односу на саму инфекцију. Истовремено се истиче значај њеног раног препознавања и хитног реаговања. Показано је да је чак и релативно благ степен дисфункције органа у тренутку када се посумња на инфекцију повезан са болничком смртношћу већом од 10%, због чега ово стање захтева брзу и адекватну клиничку интервенцију (1). Настаје читав низ значајних патофизиолошких поремећаја који захватају више органских система. Ове промене обухватају системски инфламаторни одговор, оштећење функције ендотела и поремећаје у микроваскуларној перфузији. Наведене промене узрокују повећање пропустљивости капилара (енгл. *capillary leak*), што доводи до настанка интерстицијалног едема и релативне хиповолемије. Истовремено се развијају значајни поремећаји функције виталних органа, посебно бубрега и јетре, а често се региструје и хипоалбуминемија. Код пацијената са сепсом прате се и бројни лабораторијски и биохемијски параметри који указују на присуство инфламације. Међу најзначајнијим маркерима, повишене су вредности *C*-реактивног протеина (*CRP*), феритина, *D*-димера, интерферона- γ (*IFN-\gamma*), интерлеукина-6 (*IL-6*) и интерлеукина-10 (*IL-10*). Поред тога, могу се уочити и метаболички и хематолошки поремећаји (2-4). Патофизиолошки процеси који последично доводе до поремећаја системске

циркулације тј. хипоперфузије и смањеног протока крви кроз бубреге узрокују настанак акутног оштећења бубрега, АОБ (енгл. *Acute Kidney Injury*, АКИ). Терапија често подразумева интензивну и понављану течну ресусцитацију, употребу вазоактивних лекова ради одржавања адекватне перфузије виталних органа, као и примену екстракорпоралних метода замене бубрежне функције. Имајући у виду да је клиничко стање ових пацијената изразито динамично и нестабилно, оно може значајно варирати не само између различитих болесника, већ и код истог пацијента током времена што указује на значајне интериндивидуалне и интраиндивидуалне варијабилности. Сепса и септични шок, са последичном дисфункцијом система органа, и даље су са високом стопом морталитета (4-6).

Свако одлагање антибиотске терапије значајно повећава ризик од смртог исхода. Правовремена и адекватна антимикуробна терапија, која се најчешће заснива на примени антибиотика широког спектра деловања најчешће је део комбинованог антимикуробног режима који показује боље клиничке исходе и већу стопу преживљавања. Одлука о раном увођењу антибиотске терапије заснива се пре свега на клиничкој процени болесника уз примену одређених биомаркера од којих је прокалцитонин биомаркер чији се ниво брзо повећава код бактеријских инфекција, те може бити од помоћи у раној дијагностици и терапијском одлучивању. Код критично оболелих болесника септично стање последица је дејства разних патогена од којих су најдоминантније грам-негативне бактерије *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, као узрочници системских инфекција. Од грам-позитивних бактеријских узрочника доминантан је *Staphylococcus aureus*. Значајно су ређи вирусни и гљивични узрочници. Истраживања указују на сложене интеракције између домаћина и патогена у развоју сепсе које у великој мери доприносе њеној хетерогености (7, 8). С обзиром на сложеност клиничког стања пацијената са сепсом и септичким шоком, као и на интензивне и често вишеструке терапијске интервенције које се примењују у њиховом лечењу, могу се очекивати значајне измене у ФК профилу примењених антибиотика. Последично, такве промене могу имати директан утицај на постизање оптималних ФК-ФД параметара терапије, утичући на ефикасност лечења и укупни клинички исход код ових пацијената. Различити патофизиолошки процеси ће довести до измене и померања интраваскуларне течности у интерстицијски простор што доводи до измене тј. повећања волумена дистрибуције (*Vd*) хидросолубилних лекова. Смањење системског и органског протока крви који је последица хемодинамске нестабилности, утицаће на клиренс (*CL*) лекова док ће употреба вазопресорних лекова модификовати процес њихове елиминације. Промењена елиминација лекова код критично оболелих болесника, која се може испољити као повећан или смањен *CL* у односу на општу популацију, често је последица поремећаја функције јетре и бубрега, као и деловања бројних медијатора инфламације. Делимичан или потпун губитак реналне функције, у литератури је јасно дефинисани на основу пораста концентрације серумског креатинина или смањења волумена диурезе чиме се јасно дефинише АОБ. У случајевима када се применом фармаколошке терапије не може постићи адекватна контрола хемодинамског статуса који укључује волуменски статус болесника, ацидо-базну равнотежу, електролитни баланс или елиминацију токсичних метаболита, неопходна је примена дијализе,

односно терапије замене бубрежне функције (6). Циљ ових поступака је уклањање повишених концентрација проинфламаторних цитокина који се јављају у сепси, а које организам, нарочито у присуству акутног оштећења бубрега, није у стању да адекватно елиминира. Ови процеси указују на постојање додатног, екстракорпоралног начина елиминације лекова, односно клиренса путем дијализе (CL_{CRRT}) у оквиру примењеног модалитета терапије замене бубрежне функције. Хемодинамска нестабилност код критично оболелих болесника ограничила је употребу интермитентне дијализе и увела у употребу одговарајући модул дијализе као што је континуирана заменска бубрежна терапија (енгл. *continuous renal replacement therapy, CRRT*). Овакав вид дијализног третмана омогућава континуирано отклањање акумулираних растворених материја, корекцију ацидо-базног статуса и корекцију промењених вредности електролита (9, 10). CL_{CRRT} растворених супстанци заснива се на комплексној интеракцији више механизма транспорта, пре свега дифузије, конвекције и адсорпције. Релативни допринос сваког од ових механизма одређен је примењеним терапијским модалитетом, карактеристикама полупропусне мембране, као и физичко-хемијским својствима растворених супстанци. *CRRT* се по начину уклањања растворених супстанци дели на континуирану вено-венску хемофилтрацију (енгл. *Continuous Venous Hemofiltration, CVVH*), код које доминира конвективни механизам елиминације растворених супстанци, затим континуирану вено-венску хемодијализу (енгл. *Continuous Venous Hemodialysis, CVVHD*), која се углавном заснива на дифузијском транспорту, као и континуирану вено-венску хемодијафилтрацију (енгл. *Continuous Venous Hemodiafiltration, CVVHDF*), која комбинује принципе дифузије и конвекције. Дифузијски клиренс зависи од молекулске масе растворених супстанци, фикасно чистећи растворене супстанце ниске молекулске тежине (<500-1500 Da). Конвекција има доминантну улогу у модалитету *CVVH*, при чему повећање брзине ултрафилтрације и употреба мембрана са већом пропустљивошћу могу довести до повећаног CL супстанци средње молекулске масе, укључујући пептиде, цитокине и друге инфламаторне медијаторе. Транспорт растворених супстанци конвекцијом углавном је условљен величином пора у мембрани хемофилтера. CL_{CRRT} , мање и веће молекулске масе молекула, остаје приближно исти све док се радијус молекула не приближи радијусу пора мембране. Ако се узму у обзир претходно наведени механизми уклањања супстанци различитим модалитетима континуиране дијализе, при једнаким брзинама протока ефлуента, *CVVH* може обезбедити већи CL_{CRRT} у односу на *CVVHD*, што би теоретски могло довести до повећаног уклањања супстанци веће молекулске масе, попут проинфламаторних цитокина. Ипак, за ову претпоставку су потребни додатни клинички докази. Адсорпција је још један начин отклањања растворених супстанци која је условљена материјалом мембране, њеном микроструктуром и укупном површином доступном за интеракцију са раствореним супстанцама. Овај механизам може имати значајан допринос у уклањању молекула средње и веће молекулске масе, посебно инфламаторних медијатора као што су цитокини. Међутим, адсорпциони капацитет мембране је ограничен и временом се смањује услед прогресивног засићења адсорпционих места.

Иако дијализне и адсорпционе технике у оквиру *CRRT* омогућавају ефикасно уклањање уремијских токсина и других штетних метаболита, њихова релативно

неселективна природа доводи и до истовременог елиминисања бројних других супстанци из циркулације, укључујући и различите лекове. Сходно томе, на *CL* лекова током *CRRT* не утичу само технички параметри терапије, већ и бројни ФК фактори, као што су неренални клиренс лека (CL_{NR}), степен очуване резидуалне функције бубрега, Vd , као и степен везивања лека за протеине плазме. Генерално посматрано, лекови веће молекулске масе, са великим Vd и високим степеном везивања за протеине плазме, у релативно малој мери подлежу елиминацији током *CRRT*-а, јер је само слободна, невезана фракција лека доступна за транспорт кроз мембрану хемофилтера. Насупрот томе, лекови мале молекулске масе, са ниским степеном протеинског везивања и малим степеном дистрибуције, лакше се уклањају путем дифузије или конвекције, при чему њихов клиренс током *CRRT* често приближно одговара брзини протока ефлуента (eng. *effluent flow*, Q_{eff}). Стога се у таквим случајевима повећањем брзине ефлуента може значајно повећати и укупни екстракорпорални *CL* лека. Због свих наведених фактора, код лекова чије се концентрације у плазми могу поуздано мерити препоручује се дозирање у складу са ФК мониторингом како би се омогућило индивидуализовано прилагођавање дозе и смањено ризик од терапијске неефикасности или токсичности (11).

Услед неадекватног одговора у елиминацији проинфламаторних цитокина, ендотоксина и других супстанци средње молекулске масе, хемоадсорптивна техника се уводи као додатак *CRRT* са циљем модулације дисрегулисаног имунолошког одговора и стабилизације хемодинамског статуса код критично оболелих. Хемоперфузија представља технику у којој се крв пацијента проводи кроз адсорпциони медијум, при чему долази до везивања инфламаторних медијатора за површину мембране хемофилтера или за сорбент који се налази унутар посебног адсорпционог кертрица. У клиничкој пракси најчешће се користе хемоадсорпциони системи као што су *CytoSorb*[®] и *oXiris*[®]. *CytoSorb*[®] је хемоадсорпциони систем чији се механизам деловања заснива на адсорпцији молекула путем високо порозних полимерних перли које поседују изузетно велику активну површину, приближно $45.000\ m^2$. Комбинацијом хидрофобних интеракција и механизма површинске адсорпције, овај систем омогућава уклањање молекула молекулске масе до приближно $55\ kDa$. Будући да се већина цитокина налази у распону молекулских маса од 6 до $70\ kDa$, значајан део ових медијатора може потенцијално бити адсорбован и уклоњен из циркулације (12). *oXiris*[®] представља хемофилтер који омогућава интеграцију више терапијских механизма у оквиру једног система. Овај хемофилтер истовремено обезбеђује терапију замене бубрежне функције, адсорпцију цитокина и елиминацију ендотоксина, што га чини посебно погодним за примену код пацијената са сепсом и септичким шоком изазваним грам-негативним бактеријама. Подаци из рандомизованих клиничких испитивања и ретроспективних студија указују да употреба овог система може довести до значајног смањења концентрације циркулишућих ендотоксина, као и до побољшања параметара органске дисфункције (13). Физичке карактеристике *oXiris*[®] хемофилтера (*Baxter International Inc.*, САД) засноване су на мембрани сачињеној од влакана кополимера акрилонитрила и натријум-металил-сулфоната, површински модификованој полиетиленмином, што омогућава ефикасно везивање негативно наелектрисаних ендотоксина, док је додатно калемљена хепарином (приближно $4500 \pm 1500\ IU/m^2$) ради постизања изражених

антитромбогених својстава. Мембрана поседује ефективну површину од приближно $1,5 \text{ m}^2$, унутрашњи пречник влакана од око $240 \text{ }\mu\text{m}$ што обезбеђује повољне услове за транспорт растворених супстанци и стабилан проток крви током терапије (14, 15).

Аминогликозиди су група антибиотика која је најчешће део емпиријског антибиотског третмана сепсе и септичног шока код сумње на грам-негативне узрочнике, од којих је најзначајнији лек амикацин. То су хидрофилни лекови са малим Vd , који је ограничен на волумен екстрацелуларне течности ($0,25 \text{ L/kg}$) као и CL који је пропорционалан брзини гломеруларне филтрације (енгл. *glomerular filtration rate, GFR*). Показују постантибиотски ефекат и концентрационо-зависну активност и зато ФК-ФД индекс представља однос максималне концентрације лека (C_{max}) и минималне инхибиторне концентрације за одређени патоген (енгл. *Minimal Inhibitory Concentration, MIC*), а чија вредност би требало да буде 8-10.

Код болесника са сепсом и септичким шоком оптималан режим дозирања амикацина још увек није установљен, иако нека истраживања показују измењену ФК аминогликозидних антибиотика код ове популације пацијената (16). За оптимизацију режима дозирања амикацина који се примењује као краткотрајна инфузија потребно је познавање индивидуалне вредности примарних ФК параметара код болесника, као и MIC изолованог патогена. Тиме би се проценило постизање циљне вредности претходно дефинисаног ФК-ФД индекса. ФК амикацина је под утицајем бројних патофизиолошких промена болесника у септичком стању и разумевање њиховог утицаја на Vd и CL амикацина од суштинског је значаја за одређивање адекватне дозе и интервала дозирања, будући да директно утичу на постигнуте концентрације лека у плазми и, сходно томе, на терапијску ефикасност и безбедност лечења (17–19).

Промене у ФК лекова које су последица патофизиолошких процеса код критично оболелих доводе до снижења серумских концентрација аминогликозидних антибиотика. Ове промене могу резултовати непостизањем циљних вредности ФК-ФД индекса и повећаним ризиком од неадекватне антибиотске терапије. Повећање Vd код ове популације је могуће до 70% у односу на некритично оболеле, што доводи до смањене вредности C_{max} (20, 21). Претходни резултати ФК истраживања показују да Vd амикацина може да се повећа до $0,41 \text{ L/kg}$ што указује на чињеницу да је за постизање терапијске концентрације амикацина потребно повећање почетне дозе амикацина (22, 23).

Варијабилност у CL амикацина код критично оболелих пацијената са сепсом представља кључни разлог у не постизању терапијских серумских концентрација (24). Елиминација амикацина директно је условљена хемодинамским статусом пацијената. Код пацијената са хипердинамичним циркулаторним стањем често долази до повећања CL амикацина, што резултира субтерапијским концентрацијама услед убрзане елиминације. Насупрот томе, значајно снижење CL код пацијената са оштећеном реналном функцијом повећава ризик од кумулације лека и последичне нефро- и ототоксичности. Поред примарног патолошког процеса, на вредности CL утичу и демографски и антропометријски параметри. Досадашња истраживања указују на то да је просечан CL амикацина код критично оболелих са грам-негативном сепсом у опсегу од $4\text{--}6 \text{ L/h}$. Због комплексних физиолошких промена у септичном стању, полувреме елиминације амикацина ($t_{1/2}$) је значајно продужено. Овај феномен је нарочито изражен

код старије популације, где су вредности $t_{1/2}$ два до три пута веће у поређењу са здравом одраслом популацијом (25, 26). Комплексност ФК профила амикацина код критично оболелих намеће императив индивидуализованог режима дозирања ради постизања оптималних ФК/ФД циљева. Иако је као стандард прихваћено да је C_{max}/MIC , у распону 8-10, примарни детерминант бактерицидног ефекта, поједини аутори препоручују праћење минималне концентрације (C_{min}) како би се, у случају трајања терапије дуже од 3-5 дана, избегли нежељени ефекти (21, 22). Новији подаци указују на то да је однос површине испод криве концентрације током 24 часа (енгл. *area under the curve*, AUC_{0-24}) и MIC (AUC_{0-24}/MIC) бољи предикатор антибактеријске активности (27). Ототоксичност је примарно условљена перзистентно високим вредностима C_{max} , док је нефротоксичност повезана са повишеним вредностима C_{min} и укупном изложеношћу леку што сугерише на засићење реналних транспортних механизма при високим серумским нивоима.

Савремени терапијски протоколи за третман тешких грам-негативних инфекција фаворизују примену високих појединачних доза аминогликозидних антибиотика са продуженим интервалом дозирања. Резултати клиничких истраживања указују на значајна одступања од стандардних режима дозирања амикацина код пацијената у јединицама интензивне неге и често је неопходно применити високу почетну емпиријску дозу од 30 mg/kg како би се постигли циљани ФК/ФД параметри. Студије потврђују да општу терапијску ефикасност амикацина значајно побољшава режим од 25 mg/kg са продуженим интервалом дозирања, у поређењу са конвенционалним дозирањем од 15 $mg/kg/дан$ (28-30).

Елиминација амикацина путем $CRRT$ представља клинички значајан параметар због његовог примарно реналног пута излучивања, ниског везивања за протеине плазме и малог Vd , што код модалитета попут $CVVHDF$ често изискује значајно повећање дозе у односу на пацијенте са АОБ без екстракорпоралне подршке. Иако актуелна истраживања сугеришу да режим од 25 mg/kg са продуженим интервалом дозирања од 48 h омогућава оптимално постизање ФК-ФД циљева уз минималну токсичност, поједини аутори заговарају интензивнији приступ са иницијалним дозама до 50 mg/kg ради максимизације C_{max}/MIC , уз предност брзог CL испод критичне вредности C_{min} (31-33). Специфично, примена дозе од 25 mg/kg уз ефлуент од 30 $mL/kg/h$ и проток крви (енгл. *blood flow*, Q_b) од 150–200 mL/min резултује концентрацијама C_{max} од приближно 64 mg/L , док се пад серумских нивоа испод прага токсичности $C_{min} < 5 mg/L$ типично остварује након 36 h (21, 34). Међутим, евидентна хетерогеност у препорукама за дозирање директна је последица варијабилности у техничким аспектима $CRRT$, укључујући тип мембране, дијализни модалитет и брзину протока, што наглашава потребу за пажљивом интерпретацијом доступних ФК студија.

Уочена хетерогеност и често некохерентни резултати у литератури примарно су последица диспаритета у методолошком дизајну и варијабилности услова испитивања. Будући да је елиминација амикацина путем $CRRT$ -а директно детерминисана дијализним модалитетом, типом употребљене мембране, брзином протока дијализата и трајањем саме терапије, флукуације ових параметара неизбежно доводе до различитих процена екстракорпоралног CL различитих препорука за дозирање у клиничкој пракси.

Поред конвенционалних механизма екстракорпоралне елиминације карактеристичних за *CRRT*, интеграција хемоадсорбента попут *CytoSorb*® и *oXiris*® представља додатну варијаблу која потенцијално модулише ФК профил амикацина. Досадашњи клинички подаци су евидентно оскудни и доминантно засновани на ретроспективним студијама малог обима или појединачним приказима случајева, при чему су често документовани контрадикторни налази у погледу утицаја на серумске концентрације антибиотика (35). Истраживања спроведена у *in vitro* условима одредила су пад концентрације амикацина у опсегу од 4,6% до 14,4% током иницијалних 15 минута хемоадсорпције, након чега је забележен значајан пад интензитета адсорпционог процеса (36). Ови налази корелирају са клиничким опсервацијама у педијатријској популацији, где је утврђено да губитак амикацина током симултане примене хемоадсорпције и *CRRT* износи између 6% и 12% (37). Сходно наведеном, тренутно не постоји консензус нити релевантне клиничке смернице које би прецизно дефинисале степен екстракције амикацина путем наведених адсорбента. Недостатак стандардизованих препорука за оптимизацију антибиотске терапије овим леком, укључујући време примене у односу на почетак *CRRT*-а, модификацију дозе и/или прилагођавање интервала дозирања, остаје значајан изазов у третману критично оболелих пацијената на комбинованој екстракорпоралној терапији.

Интегрално разумевање мултифакторског утицаја наведених варијабли представља императив за оптимизацију режима дозирања амикацина. Упркос евидентној потреби за поузданим и стандардизованим протоколима код критично оболелих пацијената на комбинованој примени *CRRT*-а и хемоадсорпције, доступни литературни подаци остају оскудни, изразито хетерогени и често међусобно контрадикторни. Недовољан број проспективних, методолошки ригорозних клиничких и ФК студија ограничава доношење терапијских одлука заснованих на доказима (енгл. *evidence-based medicine*) у овој витално угроженој популацији пацијената. Сходно томе, актуелне међународне смернице истичу неопходност терапијског мониторинга лекова (енгл. *Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) за индивидуализацију режима дозирања и побољшање клиничког исхода.

Гликопептидни антибиотик избора у третману системских инфекција изазваних метицилин-резистентним сојевима *Staphylococcus aureus* (енгл. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA*) је ванкомицин и карактерише га линеарна ФК унутар терапијског опсега доза приликом интравенске примене у форми интермитентних инфузија. ФК овог лека дефинисана је V_d до 1 L/kg, уз степен везивања за протеине плазме од 50%. Примарни пут елиминације је ренални, при чему се преко 80% дате дозе излучује у непромењеном облику путем урина током 24 часа. Средња вредност CL износи приближно 0,058 L/kg/h и у директној је корелацији са брзином гломеруларне филтрације (енгл. *glomerular filtration rate, GFR*) (38, 39). Док $t_{1/2}$ код одрасле популације са очуваном реналном функцијом износи 4–6 часова, код болесника са бубрежним оштећењем овај параметар може бити продужен до 7 дана. Значајна ФК варијабилност забележена је код критично оболелих болесника, чији се профили елиминације значајно разликују у односу на одрасле болеснике са очуваном бубрежном функцијом. ФК-ФД индекс који најбоље карактерише антибиотску ефикасност ванкомицина у терапији тешких грам-позитивних инфекција (нпр. *Staphylococcus*

aureus) је $AUC/MIC \geq 400 \text{ mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ током 24 h (40). Иако се у клиничкој пракси мерење C_{min} у опсегу од 15–20 mg/L користи као сурогат изложености (41–43), савремена истраживања сугеришу да AUC -оријентисани TDM нуди супериорну прецизност у предвиђању ефикасности и токсичности лека. У складу са актуелним водичима за индивидуализацију терапије, све учесталија је примена концепта моделом информисаног прецизног дозирања (енгл. *Model-Informed Precision Dosing, MIPD*). Овај приступ користи популационе $ФК$ моделе који омогућавају поуздано предвиђање вредности AUC на основу једне серумске концентрације, чиме се значајно унапређује индивидуализовано дозирање ванкомицина (44, 45).

Патофизиолошке промене својствене септичним стањима, праћене израженом $ФК$ варијабилношћу, усложњавају оптимизацију дозирања ванкомицина. Код ове популације болесника се очекује повећање Vd и промена CL хидрофилних антибиотика, што последично резултује субтерапијским концентрацијама лека у системској циркулацији приликом примене стандардних режима дозирања. Резултати једне мета-анализе сугеришу да се континуирана инфузија ванкомицина код критично оболелих може довести у везу са смањењем ризика од развоја АОБ за 53%, уз истовремено 2,63 пута већу вероватноћу постизања дефинисаних $ФК$ циљева у поређењу са применом у виду поновљене краткотрајне инфузије (46).

Примена $CRRT$ -а, односно специфичности одабраног модалитета и техничких поставки апарата, представљају додатни извор варијабилности који отежава прецизно дефинисање режима дозирања (47). У студији спроведеној на критично оболелим пацијентима третираним $CVVHDF$ модалитетом, CL_{CRRT} ванкомицина износио је приближно $1,8 \pm 0,4 \text{ L/h}$, чинећи тиме чак $76 \pm 16,5\%$ укупног CL лека. Притом је утврђено да се ефлуентним третманом елиминише скоро половина примењене дозе за 12 сати (48). У клиничкој пракси, уобичајени опсег доза ванкомицина код болесника на $CRRT$ варира између 500 mg и 1500 mg, у зависности од индивидуалних потреба и интензитета дијализног третмана.

Интеграција хемоадсорбена попут *CytoSorb®* и *oXiris®* у $CRRT$ представља значајан фактор који додатно мења $ФК$ профил ванкомицина. Истраживања спроведена *in vitro* су утврдила изражен утицај *CytoSorb®*-а на елиминацију ванкомицина, при чему је степен адсорпције био виши приликом примене лека путем краткотрајне инфузије у поређењу са континуираном применом (49). Максимална стопа губитка лека идентификована је унутар првих 60 минута након активације уређаја, са изразито високим интензитетом адсорпције већ у почетних 15 минута третмана (50). Проспективно испитивање код септичних болесника потврдило је да *CytoSorb®* доминантно адсорбује ванкомицин током прва два сата након постављања, што доводи до наглог пораста CL и смањења вредности AUC , директно компромитујући постизање $ФК$ -ФД циљева. Ради компензације овог губитка, препоручује се примена додатне дозе од 500 mg 2 сата непосредно након почетка примене *CytoSorb®*-а (51, 52). Док су ефекти *oXiris®* мембране на $ФК$ ванкомицина још увек предмет текућих истраживања у степену елиминације лека код болесника са АОБ на $CVVHDF$, изражена интер- и интра-индивидуална варијабилност јасно истиче потребу за индивидуализацијом дозирања ванкомицина приликом употребе савремених хемоадсорпционих технологија у оквиру јединица интензивног лечења.

Мерење концентрација у циљу оптимизације режима дозирања антибиотика код критично оболелих пацијената са сепсом или септичким шоком је јасно истакнуто у смерницама водећих међународних организација попут *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* и *European Society of Intensive Care Medicine*. Примарни фокус *TDM*-а је процена адекватности режима дозирања и прилагођавање према индивидуалним *ФК* параметрима пацијента (53). Постизање специфичних вредности *ФК–ФД* индекса је у директној корелацији са жељеним клиничким и микробиолошким исходима, уз истовремено безбедну примену лека и минимизацију ризика од развоја антимикуробне резистенције (54).

Успостављање оптималних режима дозирања наведених антибиотика код пацијената на *CVVHDF* уз примену хемоадсорбенса (*CytoSorb*[®] или *oXiris*[®]) захтева детаљну *ФК* карактеризацију профила лека путем популационог *ФК* моделовања, уз употребу распона *MIC* вредности. Примарно се користе подаци о дистрибуцији *MIC*-а из базе Европског комитета за испитивање осетљивости на антимикуробне лекове (енгл. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) (55).

Примена хемоадсорбенса, поред терапијског циља уклањања проинфламаторних цитокина, може индуковати нежељену елиминацију лекова, хематолошких и биохемијских параметара, што потенцијално доводи до дестабилизације клиничког статуса болесника. Досадашња истраживања примене *CRRT* са *CytoSorb*[®] адсорбентом указују на значајну инциденцу тромбоцитопеније, промене у коагулационом статусу плазме, хипофибриногемиију, као и повећање интернационалног нормализованог односа (*INR*) без манифестног крварења (56, 57). Због разлика у структурним и хемијским карактеристикама ова два хемоадсорбенса, испитиван је њихов појединачни утицај на појаву нежељених ефеката, при чему научно утемељени докази о њиховом ефекту на хематолошке и биохемијске параметре још увек нису потпуно конзистентни.

Узевши у обзир изнете чињенице, може се констатовати недовољно података о утицају *CRRT*-а уз примену хемоадсорбенса (*CytoSorb*[®] или *oXiris*[®]) на елиминацију амикацина и ванкомицина, као и на динамику промена хематолошких и биохемијских параметара. Дефинисање оптималних режима дозирања ових антибиотика у наведеним условима представља критичан сегмент у спровођењу ефикасне и безбедне *CVVHDF* и антибиотске терапије код критично оболелих са сепсом и септичким шоком.

4. Циљ истраживања

– Наведено истраживање има за циљ поређење капацитета и временски-зависне динамике *CVVHDF* са *CytoSorb*[®]-ом и са *oXiris*[®]-ом за уклањање хематолошких и биохемијских параметара укључујући протеине, електролите, цитокине и друге растворене молекуле код критично оболелих болесника са сепсом или септичним шоком.

– У наредној фази извршиће се карактеризација концентрационог профила амикацина у односу на утврђене циљне параметре изложености леку током *CVVHDF* са *CytoSorb*[®]-ом и са *oXiris*[®]-ом код критично оболелих болесника са сепсом или септичним шоком.

- Извршиће се карактеризација концентрационог профила ванкомицина у односу на утврђене циљне параметре изложености леку током *CVVHDF* са *CytoSorb*[®]-ом и са *oXiris*[®]-ом код критично оболелих болесника са сепсом или септичним шоком.
- Описаће се и извршити квантификација доприноса различитих хемоадсорбенаса (*CytoSorb*[®] или *oXiris*[®]) на екстракорпорално уклањање амикацина кроз развој ФК модела и одређивање ФК параметара амикацина код критично оболелих болесника са сепсом или септичним шоком током *CVVHDF* терапије са *CytoSorb*[®]-ом или *oXiris*[®]-ом, уз квантификацију интериндивидуалне и интраиндивидуалне варијабилности и процену фактора који доприносе варијабилности у ФК параметрима амикацина током примене хемоадсорбенаса.
- Процениће се вероватноћа постизања циљних вредности ФК-ФД индекса амикацина ($C_{max}/MIC \geq 8-10$, $AUC/MIC \sim 80-100$) након примене различитих режима дозирања амикацина, као и у зависности од времена укључивања *CVVHDF* терапије са *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®] филтерима, у односу на распон *MIC* вредности изолованих патогена. Додатно, ће се израчунати кумулативна фракција одговора на терапију за грам-негативне изолате (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*).
- Развиће се смернице за индивидуализовано дозирање амикацина код критично оболелих болесника на *CVVHDF* терапији са *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®] филтерима.
- Описаће се и квантификовати допринос различитих хемоадсорбенаса (*CytoSorb*[®] или *oXiris*[®]) на екстракорпорално уклањање ванкомицина кроз развој ФК модела и одређивање ФК параметара ванкомицина код критично оболелих болесника са сепсом или септичним шоком током *CVVHDF* терапије са *CytoSorb*[®]-ом или *oXiris*[®]-ом, уз квантификацију интериндивидуалне и интраиндивидуалне варијабилности и процену фактора који доприносе варијабилности у ФК параметрима ванкомицина током примене хемоадсорбенаса.
- Процениће се вероватноћа постизања циљних вредности ФК-ФД индекса ванкомицина ($AUC_{24}/MIC=400-600$) након примене различитих режима дозирања ванкомицина, као и у зависности од времена укључивања *CVVHDF* терапије са *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®] филтерима, у односу на распон *MIC* вредности изолованих патогена. Додатно, ће се израчунати кумулативна фракција одговора на терапију за грам-позитивне изолате (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*).
- Развиће се смернице за индивидуализовано дозирање ванкомицина код критично оболелих болесника са сепсом или септичним шоком на *CVVHDF* терапији са *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®] филтерима.
- Идентификоваће се предиктори преживљавања критично оболелих болесника са сепсом или септичним шоком током *CVVHDF* са *CytoSorb*[®]-ом и са *oXiris*[®]-ом.

5. Методологија научног истраживања

У овом клиничком истраживању проспективно ће бити укључени одрасли критично оболели пацијенти са дијагнозом сепсе и/или септичког шока код којих је индикована примена *CVVHDF* уз хемоадсорпцију (*CytoSorb*[®] или *oXiris*[®]) и који су на терапији амикацином или ванкомицином док су критеријуми за искључење животна

доб испод 18 година, терминални стадијум малигних обољења, контраиндикације за хемодијализацију. Клинички део истраживања спровешће се на Клиници интензивне медицине за нехируршке гране, Универзитетског клиничког центра Републике Српске Бања Лука.

Истраживање је добило сагласност од Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Републике Српске одлуком број 01-19-373-2/23 од 27.09.2023. године у оквиру ове докторске дисертације. Такође, наведено истраживање добило је сагласност од Етичког комитета Фармацеутског факултета - Универзитет у Београду, одлука број 363/2 од 26.03.2026. године.

Планирани узорак за ФК карактеризацију обухватиће минимално 25 испитаника на терапији амикацином (најмање по 10 за сваки тип хемоадсорбенса) и минимално 40 испитаника на терапији ванкомицином (најмање по 15 за сваки тип хемоадсорбенса).

За сваког пацијента прикупљаће се демографски подаци (старост, пол, телесна маса и висина), хематолошки и биохемијски параметри укључујући хепатичне ензиме (аланин-аминотрансфераза, *ALT* и аспартат-аминотрансфераза, *AST*), билирубин директни (*DBil*) и билирубин укупни (*TBil*), серумски креатинин (*SCr*), албумин (*Alb*), серумски лактат (*Lact*), хемоглобин (*Hgb*), хематокрит (*HCT*), еритроцити (*RBC*), тромбоцити (*PLT*), *CRP*, процалцитонин (*PCT*), *IL-6*, непосредно пре и након завршетка процедуре. Клиничка евалуација ће обухватити *Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II* и *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* скорове, дужину хоспитализације и исход лечења, уз детаљно праћење техничких карактеристика *CVVHDF* протокола као што су тип хемоадсорбенса, проток крви (*Qb*) и дијализата (*Qd*), антикоагулација, примена вазопресора и дневни волумен течности (*Vfluid*). Протокол дозирања антибиотика, усклађен са реналном функцијом, подразумева 30-минутну инфузију амикацина (на 8 h, 12 h или 24 h) и 60-минутну инфузију ванкомицина (на 12 h или 24 h), при чему ће се прецизно документовати времена примене лека, режими дозирања и времена узорковања крви за одређивање серумских концентрација.

На дан укључивања једне од две врсте хемоадсорбенаса током *CVVHDF* извршиће се узорковање крви за ФК карактеризацију амикацина и ванкомицина. Време узимања узорака из постојеће артеријске или венске линије за сваки лек дефинисано је у седам временских тачака: 0 h (15-30 min непосредно пре постављања адсорбенса), и 15 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h након постављања адсорбенса и 15-30 min пре наредне дозе лека. Анализа узорака крви извршиће се у Заводу за лабораторијску дијагностику, Универзитетског клиничког центра Републике Српске. Користиће се тестови за квантитативно одређивање амикацина и ванкомицина у серуму на *Roche Cobas* систему, ензимско-имунохемијском методом са опсегом мерења 0,8 – 40 $\mu\text{g/mL}$ за амикацин и 1 – 80 $\mu\text{g/mL}$ за ванкомицин (58, 59).

Узорци крви за хематолошку и биохемијску анализу узимаће се у две временске тачке: иницијално у 0 h (15–30 min непосредно пре постављања хемоадсорбенса), што одговара првом узорковању за одређивање концентрације лека, и 15–30 min након искључења хемоадсорбенса. Хематолошки параметри биће анализирани применом хематолошког анализатора *Sysmex XN-3100™*, који користи методу флуоресцентне проточне цитометрије (*WBC DIFF/RET/PLT-F/WPC*) уз интегрисани *SP-50* модул за аутоматизовану припрему и бојење размаза. Биохемијске анализе спроводиће се на

систему *Abbott Alinity C* (*Abbott Diagnostics*, САД) применом фотометријских и потенциометријских метода детекције.

За потребе приказа основних карактеристика испитиване популације, клиничких и биохемијских параметара, карактеристика *CVVHDF*, режима дозирања антибиотика, као и измерених концентрација лекова унутар дефинисаних подгрупа и на нивоу целокупне кохорте, биће примењена дескриптивна статистичка анализа. Континуиране варијабле биће изражене у форми средње вредности са припадајућом стандардном девијацијом (*SD*) у случају нормалне дистрибуције података, док ће се за податке који не прате нормалну расподелу користити медијана са интерквartilним распоном (*IQR*). Категоричне варијабле биће представљене као апсолутне и релативне фреквенце (број и проценат). Процена нормалности дистрибуције континуираних варијабли вршиће се визуелном инспекцијом хистограма и *Q-Q* дијаграма, уз примену *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk* тестова. На основу добијених резултата, биће изабрани одговарајући параметарски или непараметарски тестови за даљу статистичку обраду. Све дескриптивне анализе биће спроведене кориштењем софтверског пакета *SPSS Statistics* за *Windows*, верзија 30.0 (*IBM Corp., Armonk, NY, САД*).

Евалуација ефикасности и безбедности две врсте хемоадсорбенса (*CytoSorb®* или *oXiris®*) током *CVVHDF* протокола биће заснована на статистичкој анализи претходно дефинисаних биохемијских и хематолошких параметара. Аналитичким приступом биће обухваћено поређење параметара пре укључивања и након искључења *CVVHDF* са сваком од хемоадсорбенса, као и праћење промена унутар сваке групе пре и након завршетка процедуре. Посебан фокус биће стављен на квантификацију и поређење разлика у измереним параметрима како би се прецизно утврдио утицај сваког хемоадсорбенса појединачно. Пре статистичког тестирања, извршиће се процена нормалности дистрибуције континуираних варијабли у складу са претходно описаном процедуром, чиме се осигурава адекватан избор параметарских тј. непараметарских метода анализе. Компаративна анализа апсолутних вредности и њихових промена (Δ вредности) дефинисаних као разлика пре и након третмана, између група болесника лечених различитим хемоадсорбенсима (*CytoSorb®* и *oXiris®*), биће спроведена применом *t*-теста за независне узорке или *Mann-Whitney U* теста, у зависности од дистрибуције података. За поређење категоријских варијабли између две групе болесника лечених различитим хемоадсорбенсима (*CytoSorb®* и *oXiris®*) користиће се *Pearson χ^2* или *Fisher-exact* тест, у зависности од величине узорка и очекиваних фреквенци. Евалуација биохемијских и хематолошких параметара унутар испитиваних група, пре и након примене хемоадсорпције, анализираће се упареним *t*-тестом (за податке са нормалном дистрибуцијом) или *Wilcoxon*-овим тестом рангова (за податке који не прате нормалну дистрибуцију). Све статистичке анализе биће двостране, уз ниво статистичке значајности $p < 0,05$. Обрада података биће извршена у софтверском пакету *SPSS Statistics* за *Windows*, верзија 30.0 (*IBM Corp., Armonk, NY, САД*).

Анализа време до догађаја (енгл. *time-to-event, TTE*) примениће се за моделовање варијабилности времена до смртног исхода код болесника, као и до клинички релевантног смањења вредности *Hgb*, *HCT* и *RBC* (пад од најмање 15%) и *PLT* (пад од најмање 50%) у односу на почетне вредности. Утицај трајања хемоадсорпције и других клиничких коваријата испитаће се применом непараметарског, семипараметарског и

параметарског приступа. Променљиве које остваре статистичку значајност у униваријантној анализи биће укључене у мултиваријантно параметарско моделовање. Критеријуми за избор коваријата ће укључити клиничку оправданост, проверу колинеарности и вредности Акаикеовог информационог критеријума (енгл. *Akaike information criterion, AIC*). У оквиру параметарског приступа, биће тестиране различите дистрибуције функције ризика (енгл. *hazard*): *Weibull*-ова, експоненцијална, *log*-нормална, *log*-логистичка и *Gompertz*-ова. Статистичка значајност дефинисана је као $p < 0,05$. Све *TTE* анализе биће спроведене у програмском језику *R* (верзија 4.5.1, *RStudio 2025.09.0*) уз коришћење пакета *survival* и *flexsurv* и *Monolix* (верзија 2024R1, *Lixoft SAS, Antony, Француска*).

Применом нелинеарног моделовања мешовитих ефеката (енгл. *nonlinear mixed-effects modeling*) помоћу софтверског пакета *NONMEM*[®] (верзија 7.6, *Icon Solutions, САД*) анализираће се ФК параметри амикацина и ванкомицина. У програмском језику *R* (верзија 4.1.3, *R Foundation for Statistical Computing*) унутар *RStudio* окружења (верзија 1.4.1717), уз примену пакета (*stats, ggplot2, dplyr, psych, xpose*) извршиће се графичка обрада података и резултата. За описивање концентрација амикацина и ванкомицина тестираће се једнопросторни и двопросторни модели, уз процену припадајућих ФК параметара. У оквиру структурног модела биће инкорпориран додатни простор за дефинисање елиминације лека путем *CVVHDF* са хемоадсорбенсом. Интериндивидуална варијабилност биће описана експоненцијалним моделом, док ће се за резидуалну варијабилност тестирати комбиновани или пропорционални модел. У развоју финалног модела, примениће се степеновани приступ (енгл. *stepwise approach*) за испитивање утицаја потенцијалних коваријата (демографских, клиничких и карактеристика хемоадсорбенса) на вредност параметара модела. Стандардни критеријуми за укључивање коваријата у модел и елиминацију из модела биће постављени на $p < 0,05$ и $p > 0,01$, редом. Адекватност финалног популационог ФК модела за сваки од лекова провериће се нумеричким и графичким методама. Нумеричка евалуација обухватаће анализу градијената, вредност објективне функције (енгл. *objective function value, OFV*), *AIC* и релативне стандардне грешке процењених параметара. Робустност модела процењиваће се путем 95% интервала поверења добијених *bootstrap* методом, док ће се за оцену предиктивних перформанси извршити визуелна предиктивна провера (енгл. *visual predictive check, VPC*) на основу 1000 симулација.

Развијени популациони ФК модели за амикацин и ванкомицин, искористиће се за *Monte Carlo* симулације индивидуалних ФК параметара на узорку од 5000 виртуелних болесника. Целокупан поступак симулације биће реализован унутар софтверског пакета *NONMEM*[®] (верзија 7.6). Потом ће се за стандардне режиме дозирања путем 30-минутне инфузије амикацина и 60-минутне инфузије ванкомицина, уз варирање времена укључивања *CVVHDF* са *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®] хемоадсорбенсима кроз читав спектар *MIC* вредности проценити вероватноће постизања циљних вредности ФК-ФД индекса за амикацин ($C_{max}/MIC \geq 8-10$, $AUC/MIC \sim 80-100$) и за ванкомицин ($AUC_{24}/MIC=400-600$) (енгл. *Probability of Target Attainment, PTA*). Као критеријум оптималности терапијског одговора биће коришћена вредност *PTA* од најмање 90%. Додатно ће се извршити израчунавање кумулативне фракције одговора

(енгл. *Cumulative fraction of response, CFR*) на основу дистрибуција *MIC*-ова из *EUCAST* базе података за грам-позитивне (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) и грам-негативне изолате (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*). Вредност $CFR \geq 90\%$ ће бити узета као прихватљив ниво терапијског покривања. На основу ових резултата, биће формулисане препоруке за оптимално дозирање антибиотика током *CVVHDF* третмана уз примену *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®] хемоадсорбенса.

6. Очекивани резултати

Увидом у доступну литературу, као и спроведене клиничке студије, евидентно је да тренутно не постоји довољно података о утицају *CRRT*-а уз примену хемоадсорбенса (*CytoSorb*[®] или *oXiris*[®]) на *ФК* профиле амикацина и ванкомицина код критично оболелих што представља изазов у дефинисању оптималних режима дозирања за ову популацију болесника. Додатно, нема довољно ни сазнања о утицају наведених хемоадсорбенса на промене хематолошких и биохемијских параметара, што знатно утиче на њихову безбедну употребу.

У складу са задатим циљевима истраживања, очекује се да ће резултати ове докторске дисертације допринети бољем разумевању описивања капацитета хемоадсорбенса и временске динамике елиминације хематолошких и биохемијских параметара (протеина, електролита, цитокина и других молекула). Такође се очекује да ће бити описан *ФК* профил амикацина и ванкомицина након примене различитих режима дозирања антибиотика код критично оболелих пацијената са сепсом и септичким шоком током *CVVHDF* терапије уз примену *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®] хемоадсорбенса.

У оквиру истраживања очекује се карактеризација утицаја врсте хемоадсорбенса (*CytoSorb*[®]-а или *oXiris*[®]-а) на уклањање амикацина и ванкомицина, као и процена популационих вредности *ФК* параметара и фактора *ФК* варијабилности ових антибиотика код критично оболелих пацијената на *CVVHDF* уз примену хемоадсорбенса. Такође се очекује процена вероватноће постизања циљних вредности *ФК-ФД* индекса амикацина и ванкомицина након различитих режима дозирања и различитог времена укључивања *CVVHDF* терапије са једним од два хемоадсорбенса, као и одређивање кумулативне фракције одговора за грам-негативне (*Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, и *Pseudomonas aeruginosa*) и грам-позитивне изолате (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*).

На основу добијених резултата очекује се формулисање препорука за оптималне режиме дозирања амикацина и ванкомицина код критично оболелих пацијената са сепсом или септичним шоком на *CVVHDF* терапији уз примену *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®] филтера, као и идентификација предиктора преживљавања у овој популацији пацијената.

7. Литература

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Jacobi J. The pathophysiology of sepsis—2021 update: Part 1, immunology and coagulopathy leading to endothelial injury. *Am J Health Syst Pharm*. 2022;79(5):329–337.
3. Liu Z, Ting Y, Li M, Li Y, Tan Y, Long Y. From immune dysregulation to organ dysfunction: understanding the enigma of Sepsis. *Front Microbiol*. 2024;15:1415274. doi: 10.3389/fmicb.2024.1415274.
4. Srdić T, Đurašević S, Lakić I, Ružičić A, Vujović P, Jevđović T, Dakić T, Đorđević J, Tosti T, Glumac S, Todorović Z, Jasnić N. From Molecular Mechanisms to Clinical Therapy: Understanding Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7770. doi: 10.3390/ijms25147770
5. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:3-11. doi: 10.1016/j.addr.2014.07.006
6. Roger C, Nucci B, Molinari N, Bastide S, Saissi G, Pradel G, Barbar S, Aubert C, Lloret S, Elotmani L, Polge A, Lefrant JY, Roberts JA, Muller L. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46:21–27. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.02.009.
7. Dyck B, Unterberg M, Adamzik M, Koos B. The Impact of Pathogens on Sepsis Prevalence and Outcome. *Pathogens*. 2024;13(1):89. doi: 10.3390/pathogens13010089
8. Gatica S, Fuentes B, Rivera-Asín E, Ramírez-Céspedes P, Sepúlveda-Alfaro J, Catalán EA, Bueno SM, Kalergis AM, Simon F, Riedel CA, Melo-Gonzalez F. Novel evidence on sepsis-inducing pathogens: from laboratory to bedside. *Front Microbiol*. 2023;14:1198200. doi: 10.3389/fmicb.2023.1198200.
9. Bagshaw SM, Neyra JA, Tolwani AJ, Wald R. Debate: Intermittent Hemodialysis versus Continuous Kidney Replacement Therapy in the Critically Ill Patient: The Argument for CKRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(5):647-660. doi: 10.2215/CJN.0000000000000056.
10. Kim IY, Kim S, Ye BM, Kim MJ, Kim SR, Lee DW, Kim HJ, Rhee H, Song SH, Seong EY, Lee SB. Effect of fluid overload on survival in patients with sepsis-induced acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy. *Sci Rep*. 2023;13(1):2796. doi: 10.1038/s41598-023-29926-w.
11. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest*. 2019;155(3):626-638. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.004.
12. Becker S, Lang H, Vollmer Barbosa C, Tian Z, Melk A, Schmidt BMW. Efficacy of CytoSorb®: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023;27(1):215. doi: 10.1186/s13054-023-04492-9.
13. Mehta Y, Paul R, Ansari AS, Banerjee T, Gunaydin S, Nassiri AA, Pappalardo F, Premužić V, Sathe P, Singh V, Vela ER. Extracorporeal blood purification strategies in sepsis

- and septic shock: An insight into recent advancements. *World J Crit Care Med.* 2023;12(2):71-88. doi: 10.5492/wjccm.v12.i2.71.
14. Zhang L, Feng Y, Fu P. Blood purification for sepsis: an overview. *Precis Clin Med.* 2021;4(1):45-55. doi: 10.1093/pcmedi/pbab005.
 15. Li Y, Sun P, Chang K, Yang M, Deng N, Chen S, Su B. Effect of Continuous Renal Replacement Therapy with the oXiris Hemofilter on Critically Ill Patients: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(22):6719. doi: 10.3390/jcm11226719.
 16. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, De Backer D, Wittebole X, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(2):R53. doi: 10.1186/cc8945.
 17. Krueger CK, Bruno JJ, Tverdek FP, Hernandez M, Abudayyeh A. Aminoglycoside Pharmacokinetics in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Ann Pharmacother.* 2023;57(6):629-636. doi:10.1177/10600280231100123
 18. Li S, Zhu S, Xie F. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluations of amikacin dosing in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *J Pharm Pharmacol.* 2023;75(4):515-522. doi:10.1093/jpp/rgad004
 19. Queiroz da Silva J, Valadares de Moraes N, Estrela R, et al. Amikacin Dosing Adjustment in Critically Ill Oncologic Patients: A Study with Real-World Patients, PBPK Analysis, and Digital Twins. *Pharmaceutics.* 2025;17(3):297. doi:10.3390/pharmaceutics17030297
 20. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840–851. quiz 859. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
 21. Taccone FS, de Backer D, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(6):531-535. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.026.
 22. Niemiec PW Jr, Allo MD, Miller CF. Effect of altered volume of distribution on aminoglycoside levels in patients in surgical intensive care. *Arch Surg.* 1987;122(2):207-212. doi: 10.1001/archsurg.1987.01400140089012.
 23. Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21(2):172-173. doi:0.1177/0310057X9302100206.
 24. Marsot A, Guilhaumou R, Riff C, Blin O. Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Feb;56(2):127-138. doi: 10.1007/s40262-016-0428-x.
 25. Medellín-Garibay SE, Romano-Aguilar M, Parada A, Suárez D, Romano-Moreno S, Barcia E, Cervero M, García B. Amikacin pharmacokinetics in elderly patients with severe infections. *Eur J Pharm Sci.* 2022;175:106219. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106219
 26. Mahmoudi L, Mohammadpour AH, Ahmadi A, Niknam R, Mojtahedzadeh M. Influence of sepsis on higher daily dose of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(3):285-291.
 27. Abdul-Aziz M.H., Alffenaar J.-W.C., Bassetti M., Bracht H., Dimopoulos G., Marriott D., Neely M.N., Paiva J.-A., Pea F., Sjovald F., Timsit J.F., Udy A.A., Wicha S.G., Zeitlinger

- M., De Waele J.J., Roberts J.A. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1127-1153. doi:10.1007/s00134-020-06050-1.
28. Tängdén T, Ramos Martín V, Felton TW, Nielsen EI, Marchand S, Brüggemann RJ, Bulitta JB, Bassetti M, Theuretzbacher U, Tsuji BT, Wareham DW, Friberg LE, De Waele JJ, Tam VH, Roberts JA; Infection Section for the European Society of Intensive Care Medicine, the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Critically Ill Patients Study Group of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med.* 2017;43(7):1021-1032. doi: 10.1007/s00134-017-4780-6.
29. Fujii M, Karumai T, Yamamoto R, Kobayashi E, Ogawa K, Tounai M, Lipman J, Hayashi Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimicrobial therapy for sepsis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(5):415-430. doi: 10.1080/17425255.2020.1750597.
30. Sadeghi K, Hamishehkar H, Najmeddin F, Ahmadi A, Hazrati E, Honarmand H, Mojtahedzadeh M. High-dose amikacin for achieving serum target levels in critically ill elderly patients. *Infect Drug Resist.* 2018;11:223–228. doi: 10.2147/IDR.S150839.
31. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(12):997-1038. doi: 10.2165/00003088-200746120-00003.
32. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojeńska A, Kübler A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care.* 2013;17(4):R165. doi: 10.1186/cc12844.
33. Phe K, Heil EL, Tam VH. Optimizing Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Management in Patients with Sepsis: A Review. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 2):S132-S141. doi: 10.1093/infdis/jiaa118.
34. Roger C, Wallis SC, Muller L, Saissi G, Lipman J, Lefrant JY, Roberts JA. Influence of Renal Replacement Modalities on Amikacin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4901-4909. doi: 10.1128/AAC.00828-16.
35. Wrzosek A, Drygalski T, Nowak Ł, Grabowska I, Wordliczek J, Terlecki M, Garlicki J. Is There a Rationale for Haemoadsorption with Combined Use of CytoSorb® and Oxiris® in Patients with Underlying Viral Infection and Secondary Bacterial Sepsis? *J Clin Med.* 2025;14(19):6931. doi: 10.3390/jcm14196931
36. Reiter K, Bordoni V, Dall'Olio G, Ricatti MG, Soli M, Ruperti S, Soffiati G, Galloni E, D'Intini V, Bellomo R, Ronco C. In vitro removal of therapeutic drugs with a novel adsorbent system. *Blood Purif.* 2002;20(4):380-388. doi: 10.1159/000063108.
37. Bottari G, Goffredo BM, Marano M, Maccarrone C, Simeoli R, Bianco G, Vallesi L, Beetham JCC, Mazzeo AT, Cappoli A, Cairoli S, Labbadia R, Cecchetti C, Bernaschi P, Corsetti T, Morabito S, Taccone FS, Guzzo I. Impact of Continuous Kidney Replacement Therapy and Hemoadsorption with CytoSorb on Antimicrobial Drug Removal in Critically Ill

Children with Septic Shock: A Single-Center Prospective Study on a Pediatric Cohort. *Antibiotics* (Basel). 2023;12(9):1395. doi: 10.3390/antibiotics12091395.

38. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006;42: Suppl 1:S35-39. doi: 10.1086/491712.
39. Matzke GR, O'Connell MB, Collins AJ, Keshaviah PR. Disposition of vancomycin during hemofiltration. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40:425-430. doi: 10.1038/clpt.1986.201.
40. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(1):82-98.
41. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, Lodise TP. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):309-16. doi: 10.1128/AAC.01653-13.
42. Blot S, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:3-11. doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006.
43. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2704-2709. doi: 10.1128/AAC.01708-10.
44. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
45. Wicha SG, Mårtson AG, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar JW, Minichmayr IK; International Society of Anti-Infective Pharmacology (ISAP), the PK/PD study group of the European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases (EPASG). From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(4):928-941. doi: 10.1002/cpt.2202.
46. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, Morris PE, Neyra JA. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin and the risk of acute kidney injury in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2020;48(6):912-918. doi: 10.1097/ccm.0000000000004326.
47. Xu J, Duan L, Li J, Chen F, Xu X, Lu J, Zhuang Z, Cao Y, Yuan Y, Liu X, Sun J, Zhou Q, Shi L, Tang L. Continuous infusion versus intermittent infusion of vancomycin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: a prospective interventional study. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):667. doi: 10.1186/s12879-022-07618-6.
48. DelDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Sep;58(3):259-68. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02143.x

49. Dimski T, Brandenburger T, MacKenzie C, Kindgen-Milles D. Elimination of glycopeptide antibiotics by cytokine hemoadsorption in patients with septic shock: A study of three cases. *Int J Artif Organs*. 2020;43(12):753-757. doi: 10.1177/0391398820917151.
50. König C, Röhr AC, Frey OR, Brinkmann A, Roberts JA, Wichmann D, Braune S, Kluge S, Nierhaus A. In vitro removal of anti-infective agents by a novel cytokine adsorbent system. *Int J Artif Organs*. 2019;42(2):57-64. doi: 10.1177/0391398818812601.
51. Scheier J, Nelson PJ, Schneider A, Colombier S, Kindgen-Milles D, Deliargyris EN, Nolin TD. Mechanistic Considerations and Pharmacokinetic Implications on Concomitant Drug Administration During CytoSorb Therapy. *Crit Care Explor*. 2022;4(5):e0688. doi: 10.1097/CCE.0000000000000688.
52. Scharf C, Weinelt F, Schroeder I, Paal M, Weigand M, Zoller M, Irlbeck M, Kloft C, Briegel J, Liebchen U. Does the cytokine adsorber CytoSorb® reduce vancomycin exposure in critically ill patients with sepsis or septic shock? a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):44. doi: 10.1186/s13613-022-01017-5.
53. Koch BCP, Muller AE, Hunfeld NGM, de Winter BCM, Ewoldt TMJ, Abdulla A, Endeman H. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics in Critically Ill Patients: Current Practice and Future Perspectives With a Focus on Clinical Outcome. *Ther Drug Monit*. 2022;44(1):11-18. doi: 10.1097/FTD.0000000000000942.
54. Rodríguez-Gascón A, Solinís MÁ, Isla A. The Role of PK/PD Analysis in the Development and Evaluation of Antimicrobials. *Pharmaceutics*. 2021;13(6):833. doi: 10.3390/pharmaceutics13060833.
55. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 16.0, 2026. Available at: <https://www.eucast.org/>. Accessed: 14th February 2026.
56. Popescu M, David C, Marcu A, Olita MR, Mihaila M, Tomescu D. Artificial Liver Support with CytoSorb and MARS in Liver Failure: A Retrospective Propensity Matched Analysis. *J Clin Med*. 2023;12:2258. doi: 10.3390/jcm12062258
57. Alharthy A, et al. Faqih F, Memish ZA, Balhamar A, Nasim N, Shahzad A, Tamim H, Alqahtani SA, Brindley PG, Karakitsos D. Continuous renal replacement therapy with the addition of CytoSorb cartridge in critically ill patients with COVID-19 plus acute kidney injury: A case-series. *Artif Organs*. 2021;45(5):E101–E112. doi: 10.1111/aor.13864.
58. Roche Diagnostics. Amikacin assay for cobas c systems: instructions for use. Mannheim, Germany: Roche Diagnostics; 2022.
59. Roche Diagnostics. Vancomycin assay for cobas c systems: instructions for use. Mannheim, Germany: Roche Diagnostics; 2022.

Г. Закључак

На основу детаљне анализе доступне научне литературе, може се закључити да предложена докторска дисертација има научну утемељеност и потенцијал да донесе оригиналан научни допринос у области оптимизације фармакотерапијског приступа код критично оболелих пацијената са сепсом или септичним шоком који се лече екстракорпоралном терапијом *CVVHDF* уз примену хемоадсорбенса *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®]. У оквиру дисертације биће описан ФК профил амикацина и ванкомицина укључујући процену популационих ФК параметара, код критично оболелих пацијената са сепсом или септичним шоком који су на екстракорпоралној терапији *CVVHDF* са наведеним хемоадсорбенсима. Очекује се да ће бити добијени подаци о вероватноћи постизања циљних ФК/ФД индекса и кумулативној фракцији одговора за релевантне грам-позитивне и грам-негативне патогене, са циљем дефинисања оптималних режима дозирања наведених антибиотика. Такође се очекује да ће истраживање обезбедити податке о капацитету уклањања инфламаторних, хематолошких и биохемијских параметара, као и идентификацију потенцијалних предиктора преживљавања током екстракорпоралне терапије *CVVHDF* уз хемоадсорбене *CytoSorb*[®] или *oXiris*[®].

У складу са претходно изнетим, Комисија оцењује да је предложена тема научно заснована и стручно актуелна и сматра да кандидат маг. фарм. спец. Николина Шпирић испуњава све услове за израду докторске дисертације.

Чланови Комисије предлажу Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Фармацеутски факултет и Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду да прихвати мишљење Комисије и предложену пријаву теме докторске дисертације под називом: „Развој и употреба популационог фармакокинетичког модела амикацина и ванкомицина за оптимизацију режима дозирања код критично оболелих болесника на различитим модалитетима екстракорпоралне хемоадсорпције“ и одобри кандидату маг. фарм. спец. Николини Шпирић израду докторске дисертације.

Комисија

Др сц. Бранислава Миљковић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
(ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)

Др сц. Тијана Ковачевић, ванредни професор,
Универзитет у Бањој Луци - Медицински факултет;
Универзитетски клинички центар Републике Српске Бања Лука
(ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)

Др сц. Марија Јовановић, ванредни професор,
Универзитет у Београду - Фармацеутски факултет
(ужа научна област: Фармакокинетика и клиничка фармација)

Београд, 30.03.2026.

ETIČKI ODBOR

Broj: 01-19-373-2/23

Dana, 27.09.2023. godine

036-1032/23

Na osnovu člana 11,12. i 17. Poslovnika o radu Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, Etički odbor Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske razmatrajući zahtjev za davanje saglasnosti za provođenje istraživanja u cilju izrade doktorske disertacije pod nazivom: "Razvoj i upotreba populacionog farmakokinetičkog modela amikacina i vankomicina za optimizaciju režima doziranja kod kritično oboljelih bolesnika na različitim modalitetima ekstrakorporalne hemoadsorpcije", podnosilac mr ph. spec. Nikolina Špirić, Klinička apoteka Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, d o n i o j e

RJEŠENJE

1. Daje se saglasnost za provođenje istraživanja u svrhu izrade doktorske disertacije pod nazivom: "Razvoj i upotreba populacionog farmakokinetičkog modela amikacina i vankomicina za optimizaciju režima doziranja kod kritično oboljelih bolesnika na različitim modalitetima ekstrakorporalne hemoadsorpcije", jer nema etičkih prepreka za isto.

2. Mentori u naprijed navedenom istraživanju:

- prof. dr sc. ph. spec. Katarina M. Vučićević, redovni profesor na Katedri za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu,
- prof. dr sc. med. Peđa Kovačević, Klinika intenzivne medicine za nehirurške grane Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske.

Obrazloženje

Mr ph. spec. Nikolina Špirić obratila se Etičkom odboru Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske sa zahtjevom za provođenje istraživanja u svrhu izrade doktorske disertacije pod nazivom: "Razvoj i upotreba populacionog farmakokinetičkog modela amikacina i vankomicina za optimizaciju režima doziranja kod kritično oboljelih bolesnika na različitim modalitetima ekstrakorporalne hemoadsorpcije" i u prilogu istog dostavila sljedeću dokumentaciju:

1. Saglasnost generalnog direktora UKC Republike Srpske
2. Prijedlog teme doktorske disertacije
3. Obavijest za ispitanike
4. Obrazac pristanka pacijenta

Nakon razmatranja naprijed navedenog zahtjeva, članovi Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske konsenzusom su donijeli Rješenje kao u dispozitivu.

Podaci o ispitaniku spadaju u posebnu kategoriju ličnih podataka i podliježu zakonskoj zaštiti privatnosti i ličnog života ispitanika, te nakon korišćenja isti moraju ostati anonimni.

Etički odbor radi u skladu sa ICH - GCP pravilima.

Protiv ovog Rješenja dozvoljena je žalba Etičkom odboru u roku od 15 dana od datuma prijema istog.

Članovi Etičkog odbora:

1. Prof. dr Svjetlana Stoisavljević Šatara, klinički farmakolog, Medicinski fakultet Banjaluka - predsjednik
2. Mr sc. med. dr Ivanka Rakita, internista - onkolog, UKC Republike Srpske - zamjenik predsjednika
3. Prof. dr Zoran Mavija, internista-gastroenterolog, UKC Republike Srpske - član
4. Akademik prof. dr Snježana Milićević, spec. urolog, UKC Republike Srpske - član
5. Protonamjesnik dr sc. Slobodan Aničić, sveštenik, Srpska pravoslavna crkva - član
6. Prof. dr Nataša Stojaković, klinički farmakolog, Medicinski fakultet Banjaluka - član
7. Prim. dr Božana Marijanac, spec. psihijatrije, psihoterapeut, UKC Republike Srpske - član
8. Dr sc. med. Danijela Mandić, internista - hematolog, UKC Republike Srpske - član
9. Dipl. menadžer zdravstvene zaštite Silvija Gambiroža, glavna sestra klinike, UKC Republike Srpske- član

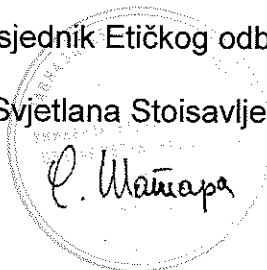
Sekretar: Darko Vujanović, pravnik

Dostavljeno:

1. Mr ph. spec. Nikolina Špirić
Klinička apoteka
UKC Republike Srpske
2. Generalni direktor UKC Republike Srpske
3. Etički odbor
4. Arhiva

Predsjednik Etičkog odbora

Prof. dr Svjetlana Stoisavljević Šatara



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
Војводе Степе 450
11000 Београд
Бр. 363/2
Датум: 26.03.2026.

На основу члана 19. Правилника о раду Етичког комитета за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета у Београду, Етички комитет за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета у Београду на седници одржаној 04.03.2026. године, донео је

О Д Л У К У

ДАЈЕ СЕ САГЛАСНОСТ за спровођење истраживања магистра фармације специјалисте Николине Шпирић, под називом: "Развој и употреба популационог фармакокинетичког модела амикацина и ванкомицина за оптимизацију режима дозирања код критично оболелих болесника на различитим модалитетима екстракорпоралне хемоадсорпције", у циљу израде докторске дисертације.

Ментори су проф. др Катарина Вучићевић, редовни професор на Катедри за фармакокинетiku и клиничку фармацију са Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета и проф. др. Пеђа Ковачевић, ванредни професор са са Универзитета у Бања Луци – Медицински факултет, Универзитетски клинички центар Републике Српске Бања Лука.

Одлуку доставити: подносиоцу захтева, ментору, председнику Комитета, секретару, Одсеку за правне и опште послове, Одсеку за наставу и студентска питања и Архиви.

ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКОГ КОМИТЕТА
ЗА БИОМЕДИЦИНСКА ИСТРАЖИВАЊА
Проф. др Александра Стефановић

Александра Стефановић



UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 4/51
14.09.2020 godine

Na osnovu člana 107. Zakona o visokom obrazovanju Republike Srbije, prodekan Fakulteta je dana 14.09.2020. godine, donela

REŠENJE

ODOBRAVA se Špizić Kikolina, studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 37/14, mirovanje prava i obaveza studenta za školsku 2020/21 godinu.

Obrazloženje

Špizić Kikolina, student na studijskom programu DAS - Farmak i klin. fazu, podneo je zahtev 03 br. 4/51 od 14.09.2020 godine prodekanu za nastavu Fakulteta da mu se odobri mirovanje prava i obaveza za školsku 2020/21 godinu. Uz molbu je priložio odgovarajuću dokumentaciju.

Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 14.09.2020. godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ovog rešenja imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Rešenje dostaviti: Imenovanom, dekanu, prodekanu za nastavu, sekretaru, Odseku za nastavu i studentska pitanja i arhivi.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU

Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević



0171 JP.N.2021

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET
03 br. 4/150
30.09.2021 godine

Na osnovu člana 107. Zakona o visokom obrazovanju Republike Srbije, prodekan Fakulteta je dana 30.09.2021 godine, donela

REŠENJE

ODOBRAVA se HUKONUHA WITUPUK, studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 37/14, mirovanje prava i obaveza studenta za školsku 2021/22 godinu.

Obrazloženje


HUKONUHA WITUPUK, student na studijskom programu DAS-FRMK, podneo je zahtev 03 br. 4/150 od 30.09.21 godine prodekanu za nastavu Fakulteta da mu se odobri mirovanje prava i obaveza za školsku 2021/22 godinu. Uz molbu je priložio odgovarajuću dokumentaciju.

Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 30.09.2021 godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ovog rešenja imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Rešenje dostaviti: Imenovanom, dekanu, prodekanu za nastavu, sekretaru, Odseku za nastavu i studentska pitanja i arhivi.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU


Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

03 бр. 4/200-2

Дана 30.09.2022. године

На основу Статута Универзитета у Београду, продекан Факултета је дана 30.09.2022. године, донела

ОДЛУКУ

ОДОБРАВА се НИКОЛИНИ ШПИРИЋ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 37/14, продужетак рока за завршетак студија за школску 2022/2023.

Образложење

НИКОЛИНА ШПИРИЋ, студент на студијском програму ДАС – Фармакокинетика и клиничка фармација, поднео је захтев 03 бр. 4/200-2 од 30.09.2022. године продекану Факултета да му се одобри продужетак рока за завршетак студија.

Продекан Факултета је разматрала захтев 30.09.2022.године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против ове одлуке именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Одлуку доставити: Именованој-ом, декану и Одсеку за наставу и студентска питања.

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ

И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ



Проф. др Сандра Везмар Ковачевић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
Посл.број: 3/100
Дана 19.09.2023.године

На основу члана 107. Закона о високом образовању Републике Србије, продекан Факултета је дана 20.09.2023. године, донела

РЕШЕЊЕ

ОДОБРАВА се НИКОЛИНИ ШПИРИЋ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 37/14, **мировање права и обавеза студента за школску 2023/2024.**

Образложење

НИКОЛИНА ШПИРИЋ, студенту на студијском програму ДАС – модул **Фармакокинетика и клиничка фармација**, поднела је захтев бр. 3/100 од 19.09.2023. године продекану за последипломске студије Факултета да јој се одобри мировање права и обавеза за школску 2023/2024 годину. Уз молбу је приложила одговарајућу документацију.

Продекан Факултета је разматрала захтев 20.09.2023. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против овог решења именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Решење доставити: Именованом, декану, продекану за наставу, секретару, Одсеку за наставу и студентска питања и архиви.

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ



Проф. др Сандра Везмар Ковачевић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Посл.број: 5/ 224-2

Дана 30.09.2024.године

На основу члана 107. Закона о високом образовању Републике Србије, продекан Факултета је дана 30.09.2024. године, донела

РЕШЕЊЕ

ОДОБРАВА се НИКОЛИНИ ШПИРИЋ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 37/14, продужетак рока за завршетак студија у школској 2024/2025.

Образложење

НИКОЛИНА ШПИРИЋ, студенту на студијском програму ДАС – модул Фармакокинетика и клиничка фармација, поднела је захтев бр. 5/ 224 од 30.09.2024. године продекану за последипломске студије Факултета да јој се одобри продужетак рока за завршетак студија у школској 2024/2025.

Продекан Факултета је разматрала захтев 30.09.2024. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против овог решења именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Решење доставити: Именованом, декану, продекану за наставу, секретару, Одсеку за наставу и студентска питања и архиви.

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ




Проф. др. Сандра Везмар Ковачевић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Посл.број: 3/111-1

Дана 04.11.2025. године

На основу Статута Универзитета у Београду, продекан за последипломску наставу и континуирану едукацију Факултета је дана 04.11.2025. године, донела

ОДЛУКУ

ОДОБРАВА се ШПИРИЋ НИКОЛИНИ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 37/2014, продужетак рока за завршетак студија у школској 2025/2026.

Образложење

ШПИРИЋ НИКОЛИНА, студент на студијском програму ДАС – Фармакокинетика и клиничка фармација, поднела је захтев број 3/111-1 од 04.11.2025. године продекану за последипломску наставу и континуирану едукацију Факултета да јој се одобри продужетак рока за завршетак студија у школској 2025/2026.

Продекан Факултета је разматрала захтев 04.11.2025. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против ове одлуке именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Одлуку доставити: Именованој-ом, Одсеку за наставу и студентска питања.

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ



Душанка Крајновић
Проф. др Душанка Крајновић