

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

“КАРДИОВАСКУЛАРНИ ЕФЕКТИ ИНОВАТИВНЕ ФОРМУЛАЦИЈЕ ЕНАЛАПРИЛА- ОРАЛНЕ ДИСПЕРЗИБИЛНЕ МИНИ ТАБЛЕТЕ КОД ДЕЦЕ СА СРЧАНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ, УЗРОКОВАНЕ УРОЂЕНИМ СРЧАНИМ МАНАМА”

Кандидат: Др. Маја Бијелић

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду од **19.01.2026.** године, под бројем: **7/XII-7/1-ДГ** именована је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације “КАРДИОВАСКУЛАРНИ ЕФЕКТИ ИНОВАТИВНЕ ФОРМУЛАЦИЈЕ ЕНАЛАПРИЛА- ОРАЛНЕ ДИСПЕРЗИБИЛНЕ МИНИ ТАБЛЕТЕ КОД ДЕЦЕ СА СРЧАНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ, УЗРОКОВАНЕ УРОЂЕНИМ СРЧАНИМ МАНАМА” кандидата др. Маја Бијелић, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Војислав Парезановић	Професор	Педијатрија	МФУБ
др Владислав Вукомановић	Професор	Педијатрија	МФУБ
др Викторија Драгојевић Симић	Професор	Фармакологија	МФ ВМА
др Бранкица Спасојевић Димитријева	Професор	Педијатрија	МФУБ
др Јанко Самарџић	Професор	Фармакологија	МФУБ

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Милица Бајчетић	Професор	Фармакологија	МФУБ
др Милан Ђукић	Професор	Педијатрија	МФУБ

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену научне заснованости теме докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно научно већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ А.

Подаци о кандидату:

Маја Бијелић је рођена у Шибенику 11.11.1983. године. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2009. године са просечном оценом 9.77/10. Од 2012. године запослена је у сталном радном односу у Служби кардиологије Универзитетске дечје клинике у Београду. Поред клиничког рада у Одељењу кардиологије, тренутно је у процесу едукације из Уже специјализације из кардиологије. Самостално обавља ехокардиографске прегледе, прегледе магнетне резонанце срца код деце са урођеним и стеченим болестима срца, као и феталне ехокардиографије.

Докторске студије на смеру „Медицинска фармакологија“ уписала је 2012. године на Медицинском факултету у Београду, а реуписала 2025. године под менторством проф. др Милице Бајчетић. У својству докторанда ангажована је на научном пројекту LENA, финансираном од стране Европске комисије (EU's 7th Framework Programme under Grant Agreement No. 602295 – „Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents“).

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

1. Djordjevic S, Ostojic P, Radunovic G, Mujovic N, Kovacevic S, **Bijelic M**, et al. Prevalence and clinical risk factors for methotrexate intolerance in patients with juvenile idiopathic arthritis. *ARP Rheumatology*. 2025. Online ahead of print. Available from: http://www.arprheumatology.com/article_abstract.php?id=1614.
2. Lazic M, Djukic M, Vukomanovic V, **Bijelic M**, Obarcanin E, Bajcetic M. Acceptability and Palatability of Novel Orodispersible Minitablets of Enalapril in Children up to the Age of 6 with Heart Failure. *J Clin Med*. 2025 Jan 30;14(3):915.
3. **Bijelic M**, Djukic M, Vukomanovic V, Parezanovic V, Lazic M, Pavlovic A, Popovic S, Parezanovic M, Stefanovic I, Djordjevic S, Ninic S, Prijic S, Bozic Cvijan B, Jovanovic I, Bajcetic M; LENA Study. Clinical and Hemodynamic Outcomes with Enalapril Orodispersible Minitablets in Young Children with Heart Failure Due to Congenital Heart Disease. *J Clin Med*. 2024 Aug 23;13(17):4976.
4. Pavlovic A, Parezanovic V, Stefanovic I, Dähnert I, Tzifa A, Djordjevic SA, Ilic S, Milovanovic V, **Bijelic M**, Bisenic D, Kalanj J, Djukic M. Immediate results of primary balloon dilation for congenital aortic valve stenosis predict the mid-term outcome. *Cardiol Young*. 2023;33(11):2267-2273.
5. Djordjevic S, Milic-Rasic V, Brankovic V, Kosac A, Dejanovic-Djordjevic I, **Bijelic M**, Dimkic-Tomic T, Markovic-Denic L, Kovacevic S, Petrovic H, Vitorovic S, Dobric Z, Zdravkovic V. Serum leptin levels in children and adolescents with spinal muscular atrophy types 2 and 3*. *Arch Pediatr*. 2022 Oct;29(7):480-483.
6. Djordjevic SA, Milic-Rasic V, Brankovic V, Kosac A, Vukomanovic G, Topalovic M, Marinkovic D, Mladenovic J, Pavlovic AS, **Bijelic M**, Djukic M, Markovic-Denic L. Cardiac findings in pediatric patients with spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Muscle Nerve*. 2021;63(1):75-83.
7. Djukic M, Djordjevic SA, **Bijelic M**, Stefanovic I, Dähnert I. Endovascular treatment for multiple aortic narrowings in a patient with Takayasu arteritis/Traitement endovasculaire des rétrécissements aortiques multiples chez un patient atteint d'artérite de Takayasu. *Presse Med*. 2019;48(4):468-469.
8. Radlović V, Leković Z, Radlović N, Lukac M, Ristić D, Simić D, **Bijelić M**. Significance of the application of oral rehydration solution to maintain water and electrolyte balance in infants with ileostomy. *Srp Arh Celok Lek*. 2013 May-Jun;141(5-6):325-8.

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (Кардиологија, Фармакологија)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Предмет овог истраживања биће праћење терапијског ефекта након титрирања доза оралне дисперзибилне мини таблете еналаприла (ODMT) примењеног код новорођенчади, одојчади и деце узраста до 6 година. Ефикасност лека биће процењена праћењем хемодинамских параметара (мерење срчане фреквенце, крвног притиска), клиничких параметара (Ross скор), ехокардиографских и неурохуморалних параметара (NTproBNP). Биће утврђене разлике у дозирању деце лечене са ODMT еналаприлом у односу на пацијенте који су претходно лечени титуратима ACE-I: еналаприла и каптоприла. Поредиће се терапијски ефекти након примене одговарајућих доза ODMT еналаприла код пацијената који су претходно лечени титуратима ACE-I: еналаприла и каптоприла.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Титрирањем дозе ODMT еналаприла постићи оптимални терапијски ефекат у лечењу срчане инсуфицијенције код новорођенчади, одојчади и деце узраста до 6 година:
 - А) Одредити оптималну дозу еналаприла у односу на узраст и телесну масу пацијената.
 - Б) Утврдити разлике у дозирању деце које су лечене ODMT еналаприлом у односу на преведене са титурата еналаприла и каптоприла
2. Процена терапијског ефекта примењених доза ODMT еналаприла праћењем хемодинамских параметара (крвни притисак и срчана фреквенца).
3. Процена клиничке ефикасности примењених доза ODMT еналаприла (Ross скор, EXO, ЕКГ).
4. Процена неурохуморалне активности (NTproBNP) примењених доза ODMT еналаприла.
5. Поређење хемодинамских, неурохуморалних и клиничких ефеката примењених доза ODMT еналаприла код пацијената који су претходно лечени титуратима ACE-I: еналаприла и каптоприла.

2. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

- I Примењене дозе оралне дисперзибилне минтаблете (ODMT) еналаприла код деце са срчаном инсуфицијенцијом различитог узраста доводе до значајних промена неурохуморалних и клиничких параметара, у складу са фармакодинамски познатим ефектима еналаприла на систем ренин-ангиотензин-алдостерон, претходно потврђеним у студијама на адултној популацији.
- II Оптимални клинички и хемодинамски ефекти ODMT еналаприла у лечењу новорођенчади и одојчади са срчаном инсуфицијенцијом постижу се мањим дозама у односу на терапију титуратима ACE-I: еналаприла и каптоприла.

3. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Истраживање ће обухватити испитанике два студијска центра: Универзитетске дечје клинике "Тиршова" и Института за здравствену заштиту мајке и детета "Др Вукан Чупић".

Спровођење испитивања одобрено је од стране локалних етичких одбора поменутих установа као (позитивно мишљење Универзитетске дечје клинике "Тиршова" добијено 12. октобра 2015. године, број одлуке 26/308; позитивно мишљење Института за негу мајке и детета "Др Вукан Чупић" добијено 05. априла 2017. године, број одлуке 8/9) и Агенције за лекове и медицинска средства (АЛИМС).

Клиничко истраживање је дизајнирано као мултицентрично испитивање фазе II/III. Укључиће 2 групе пацијента: преведени на лечење ODMT еналаприла са стандардних фармацеутских формулација ACE-I (еналаприла и каптоприла), и оне који први пут примају ACE-I, еналаприл у фармацеутској формулацији ODMT. Истраживање ће обухватити 53 испитаника, од којих 37 морају бити узраста до 12 месеци, према захтеву ПДЦО и ПИПа. Испитаници ће бити третирани максималним дозама еналаприла коју адекватно толеришу. Доза ће бити титрирана све док се не постигне предвиђена циљна доза лека.

Целокупно испитивање ће трајати 56 дана, односно 2 месеца.

Дизајн студије обухвата следеће посете: скрининг посета (у трајању до 21 дан), посета прве примене лека (која се може комбиновати са скрининг посетом код пацијената који претходно нису били на терапији ACE-I или чија почетна доза је 50% већа од 0,25 мг ODMT еналаприла), титрациона посета/е (према потреби - укупно максимално четири), посета потврде дозе (која може бити комбинована са првом контролном посетом), три контролне посете (сваке две недеље), завршна посета (дан 56 или последња посета у склопу раног прекида студије).

На скрининг визити и визитама током примене ODMT биће прикупљани следећи подаци: историја болести, физикални преглед, скор срчане инсуфицијенције-модификовани Ross score, телесна маса, телесна висина, витални параметри (срчана фреквенца, крвни притисак), узорковање NT-pro-BNP-а, креатинина, калијума из серума, ехокардиографски налаз, ЕКГ.

За основну обраду података користиће се одговарајуће статистичке анализе у циљу дескрипције резултата и дефинисања постојања статистички значајних разлика ($p < 0.05$). Подаци ће бити квантитативно описани уз помоћ средње вредности $\pm$ SD (стандардна девијација). Статистичка анализа ће бити изведена у статистичком програму SPSS вер. 20. У раду ће се користити униваријациона анализа варијансе са једним поновљеним фактором, униваријациона анализа варијансе са једним непоновљеним фактором као и двофакторијална униваријациона анализа варијансе са једним непоновљеним и једним поновљеним фактором. Резултати ће бити представљени одговарајућим табеларним и графичким приказима.

4. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

Одређивање оптималних доза ODMT еналаприла у лечењу срчане инсуфицијенције код новорођенчади, одојчади и деце узраста до 6 година, у зависности од узраста и телесне масе пацијената. Значајно побољшање клиничког статуса пацијената, процењено смањењем Ross скорa, као и повољним променама ехокардиографских и електрокардиографских параметара.

Смањење неурохуморалне активности, изражено падом вредности NTproBNP-а, као показатеља ефикасне инхибиције система ренин-ангиотензин-алдостерон. Постизање терапијског ефекта при нижим дозама ODMT еналаприла код новорођенчади и одојчади у поређењу са дозама које су коришћене током претходне терапије титуратима ACE- I (еналаприл и каптоприл). Разлике у хемодинамским, клиничким и неурохуморалним ефектима између пацијената који су ODMT еналаприл добијали као иницијалну терапију и оних који су претходно лечени титуратима ACE инхибитора. Добра подношљивост и безбедност ODMT еналаприла, без појаве клинички значајних нежељених ефеката током периода праћења.

5. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

Биће дефинисане оптималне дозе ODMT еналаприла за лечење срчане инсуфицијенције код новорођенчади, одојчади и деце до 6 година, у зависности од узраста и телесне масе. Истраживање ће проширити сазнања о фармакодинамским ефектима еналаприла у педијатријској популацији, анализом повезаности промењене дозе ODMT еналаприла са хемодинамским, клиничким и неурохуморалним параметрима. Биће показано да се оптимални терапијски ефекат ODMT еналаприла код најмлађих пацијената постиже при нижим дозама у односу на класичну терапију ACE инхибиторима, уз значај за безбедност примене и индивидуализацију терапије.

6. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Bajcetic M, Uzelac TV, Jovanovic I. Heart failure pharmacotherapy: differences between adult and paediatric patients. *Curr Med Chem*. 2014;21(27):3108-20.
2. Amdani, S.; Conway, J.; George, K.; Martinez, H.R.; Asante-Korang, A.; Goldberg, C.S.; Davies, R.R.; Miyamoto, S.D.; Hsu, D.T.; American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; et al. Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2024, 150, e33–e50.
3. EMA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Summary Information of Referral Opinion Pursuant to Article 30 of Council Directive 2001/83/EC for Renitec and Associated Names (See Annex I), London. 4 December 2003. Available online: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/summary-information-referral-opinion-pursuant-article-30-council-directive-2001/83/ec-renitec-associated-names-see-annex-i-international-non-proprietary-name-inn-enalapril-background_en.pdf (accessed on 10 June 2024).
4. Magalhães, J.; Rodrigues, A.T.; Roque, F.; Figueiras, A.; Falcão, A.; Herdeiro, M.T. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: A systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2015, 71, 1–13.
5. Arafat T, Awad R, Hamad M, Azzam R, Al-Nasan A, Jehanli A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics profiles of enalapril maleate in healthy volunteers following determination of enalapril and enalaprilat by two specific enzyme immunoassays. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(4):319-28.
6. Bajčetić M. Specifičnosti farmakokinetike i farmakodinamike u dečjem uzrastu. U: *Pedijatrijska anesteziologija*, urednik Simić DM. Udruženje dečjih anesteziologa i intenzivista. Akademska misao, Beograd 2020:17-26.
7. Smeets NJL, Schreuder MF, Dalinghaus M, Male C, Lagler FB, Walsh J, et al. Pharmacology of enalapril in children: a review. *Drug Discov Today*. 2020;S1359-6446(20)30336-6.
8. Hsu DT, Zak V, Mahony L, Sleeper LA, Atz AM, Levine JC et al. Pediatric Heart Network Investigators. Enalapril in infants with single ventricle: results of a multicenter randomized trial. *Circulation*. 2010;122(4):333-40.
9. Mori Y, Nakazawa M, Tomimatsu H, Momma K. Long-term effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor in volume overloaded heart during growth: a controlled pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):270-5.
10. Leversha AM, Wilson NJ, Clarkson PM, Calder AL, Ramage MC, Neutze JM. Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. *Arch Dis Child*. 1994;70(1):35-9.

11. Sluysmans T, Styns-Cailteux M, Tremouroux-Wattiez M, de Lame PA, Lintermans J, Rubay J, et al. Intravenous enalaprilat and oral enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy. *Am J Cardiol.* 1992;70(9):959-62.
12. Lloyd TR, Mahoney LT, Knoedel D, Marvin WJ Jr, Robillard JE, Lauer RM. Orally administered enalapril for infants with congestive heart failure: a dose-finding study. *J Pediatr.* 1989;114(4 Pt 1):650-4.
13. Castro Díez C, Khalil F, Schwender H, Dalinghaus M, Jovanovic I, Makowski N, Male C, Bajcetic M, et al. Pharmacotherapeutic management of paediatric heart failure and ACE-I use patterns: a European survey. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000365.
14. Stoltenberg I, Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs)--a novel solid oral dosage form for paediatric use. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):462-9.
15. Bajcetic M, de Wildt SN, Dalinghaus M, Breitzkreutz J, Klingmann I, Lagler FB, et al. Orodispersible

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације "Кардиоваскуларни ефекти иновативне формулације еналаприла – оралне дисперзибилне мини таблете код деце са срчаном инсуфицијенцијом, узроковане урођеним срчаним манама, " кандидата др Маје Бијелић значајна и актуелна и да у потпуности испуњава услове за оригиналан научни допринос у истраживањима која се односе на оптимизацију педијатријске терапије срчане инсуфицијенције, дефинисање безбедних и ефикасних доза оралне дисперзибилне минитаблете (ODMT) еналаприла, као и на проучавање хемодинамских, клиничких и неуро хуморалних ефеката лека код новорођенчади, одојчади и деце узраста до 6 година. Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Маје Бијелић, али и ментора¹, проф. др Милице Бајчетић и ментора² Проф. др Милана Ђукића, као и актуелност предложене теме, представљају реалну основу да ће истраживање бити извршено компетентно и на савремен начин.

Стога, на основу целокупне анализе приложеног материјала, Комисија једногласно закључује да су, поред законских, испуњени и сви остали формални услови и на основу тога предлаже Научном већу Медицинског факултета да кандидату др Маји Бијелић одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 29.01.2026. године

1. Проф. др Војислав Парезановић

2. Проф. др Владислав Вукомановић

3. Проф. др Викторија Драгојевић Симић

4. Проф. др Бранкица Спасојевић Димитријева

5. Проф. др Јанко Самарџић

