

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 08.06.2026. године, број 7/XVII-2/3-НЛ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

"Радикална нефректомија – ефекти интраоперативне примене малих доза лекова магнезијум-сулфата и кетамина на интензитет акутног постоперативног бола"

кандидата др Николе Лађевића, запосленог у Клиници за урологију Универзитетског Клиничког центра Србије у Београду.

| Име и презиме ментора | Звање | Научна област | Установа у којој је запослен |
|------------------------------|------------------|---|-------------------------------------|
| др Зоран Цамић | Редовни Професор | Хирургија са анестезиологијом (урологија) | МФУБ |

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

| Име и презиме члана комисије | Звање | Научна област | Установа у којој је запослен |
|-------------------------------------|-------------------|---|-------------------------------------|
| др Јелена Нешовић Остојић | Редовни Професор | Патолошка физиологија | МФУБ |
| др Александар Јаничић | Ванредни Професор | Хирургија са анестезиологијом (урологија) | МФУБ |
| др Весна Шуљагић | Редовни Професор | Епидемиологија | МФ ВМА |

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторке дисертације

Докторска дисертација др Николе Лађевића написана је на укупно 113 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, резултати,

дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налазе укупно 22 табеле и 5 слика и 20 графика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата и податке о комисији.

У **уводу** је наведена епидемиологија и глобални значај карцинома бубрежних ћелија, хистопатолошки налаз као и фактори ризика за настанак карцинома бубрежних ћелија. Описана је техника радикалне нефректомије којом се хируршким путем уклања бубрег на којем се налази туморска промена. Приказана је специфичност лумботомијског хируршког приступа и његов утицај на развој постоперативног бола. Обрађен је акутни и хронични постоперативни бол и повезан са оперативним лечењем карцинима бубрега. Описана је и патофизиологија постоперативног бола – ноцицепција и периферна сензитизација као и молекуларна архитектура и механизми активације НМДА рецептора на које утичу кетамин и магнезијум. Детаљно је објашњена концептуална основа преемптивне и превентивне аналгезије. Приказани су и претклинички докази зависности аналгетичког ефекта од редоследа примене кетамина и магнезијума као и скале за процену интензитета постоперативног бола.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Примарни циљ је дефинисан као испитивање да ли интраоперативна превентивна примена ниских доза кетамина (0,2 мг/кг) и магнезијум сулфата (15мг/кг), као и редослед њихове примене, утичу на интензитет акутног постоперативног бола након отворене радикалне нефректомије изведене лумботомијским приступом. Секундарни циљеви се односе на испитивање редоследа примене кетамина и магнезијум-сулфата, на укупну кумулативну потрошњу морфина (мг) током 48 сати постоперативно, на утврђивање безбедносног профила примењених интервенција, испитивање утицаја интраоперативних фактора специфичних за радикалну нефректомију, испитивање корелације између интензитета акутног постоперативног бола и демографских и клиничких карактеристика пацијената.

У поглављу **материјал и методе** је наведено да је спроведена рандомизована, двоструко слепа, плацебом контролисана клиничка студија са девет паралелних испитиваних група, дизајнирана са циљем евалуације секвенчно зависне аналгетичке ефикасности интраоперативно примењеног кетамина и магнезијум-сулфата код пацијената подвргнутих елективној отвореној радикалној нефректомији а која је спроведена у Клиници за урологију и у Одељењу анестезије и реанимације при Клиници за урологију,

Центра за анестезиологију и реаниматологију Универзитетског клиничког центра Србије (УКЦС) у Београду, у периоду од августа 2017. до јануара 2026. године.

Студија је обухватила одрасле пацијенте старости ≥ 18 година, АСА физичког статуса класе 1–3, са дијагнозом унилатералног тумора бубрега за који је индикована отворена радикална нефректомија, и који су могли да дају информисани пристанак. Детаљно су наведени критеријуми за укључење и критеријуми за искључење из студије као и методе рандомизације и заслепљивања. Такође, описани су детаљно и начин интервјуисања пацијената, извођење преоперативне и постоперативне процене и прикупљање података од интереса. Сви коришћени инструменти мерења и начин на који су коришћени детаљно су наведени у овом поглављу. Такође, описани су и поступци статистичке анализе који су коришћени у студији. Ова студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је и од стране Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду, као и од стране Етичког одбора Универзитетског Клиничког центра Србије. Сви пацијенти су дали писани пристанак пре укључења у студију.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

Дискусија је написана веома детаљно, на 22 стране и то јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци су сажети у 16 тачака и приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада са посебним освртом и истицањем да ова рандомизована, двоструко слепа, плацебом контролисана студија пружа прву проспективну клиничку потврду секвенцијалне зависности аналгетичке интеракције између кетамина и магнезијум-сулфата, до сада демонстриране искључиво у преклиничким анималним моделима. Редослед примене ова два НМДА антагониста није заменљива варијабла — кетамин мора бити примењен пре магнезијума да би се постигао аналгетички бенефит комбинације.

Коришћена **литература** садржи списак од 121 референце.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

Вредност Симиларити индекса добијена провером оригиналности докторске дисертације, односно утврђен проценат подударности, коришћењем програма iThenticate

(iThenticate) износи 8%. Овај степен подударности у највећој мери последица је претходно публикованог рада докторанда, чији је први аутор, а који је основни извор информација и који представља увод у истраживање докторске дисертације, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације. Поред наведеног, овај степен подударности последица је и цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

У студију је укључено и рандомизовано укупно 208 испитаника, распоређених у девет студијских подгрупа. Нису пронађене статистички значајне разлике између подгрупа ни за један од испитиваних основних параметара: старост, телесна тежина, индекс телесне масе, трајање операције, интраоперативна доза фентанила, дистрибуција пола или статус пушења. Ови налази потврђују успешну имплементацију рандомизације и основну упоредивост свих девет студијских подгрупа као предуслов за валидну инференцијалну анализу. НРС скор бола у мировању процењиван је на 14 стандардизованих временских тачака током 48 сати (од буђења до 48h постоперативно). Како би се испитало да ли је аналгетичка супериорност Кетамин → Мг последица синергизма секвенце или једноставно повећања дозе једне супстанце, спроведено је парно поређење између група Кетамин → Мг; Кетамин→Кетамин; Мг→Мг; и Плацебо → Плацебо на четири кључне временске тачке. Налаз је недвосмислен: Кетамин → Мг је једина подгрупа која конзистентно и статистички значајно смањује НРС бол у поређењу са плацебом на више временских тачака. Ово потврђује да је синергистичка Кетамин → Мг секвенца, а не повећање дозе једне супстанце механизам аналгетичке супериорности. Динамички НРС скор бола при покрету био је конзистентно виши од статичког скорa у свим групама и на свим временским тачкама, што одговара патофизиологији инцизијског постоперативног бола при радикалној нефректомији. Ресекција ребра спроведена је код 29 од 208 испитаника, интраоперативна лезија плеуре регистрована је код 31 испитаника. Бол при покрету код испитаника са лезијом плеуре био је конзистентно нумерички виши у раном периоду, ресекција ребра била је праћена нумерички вишим НРС скоровима – посебно на трећем сату без достизања статистичке значајности, вероватно услед ограничене статистичке снаге подгрупне анализе. Током целокупног периода праћења од 48 сати, ни

код једног од 208 испитаника нису забележене халуцинације нити психотомиметички ефекти – ни дисоцијација, ни агитација, ни појава узбуђења – везани за примену испитиваних лекова. Одсуство психотомиметичних нежељених ефеката документовано је конзистентно на свим временским тачкама и у свим подгрупама које су примиле кетамин, без изузетка. Очекивање преоперативног бола (НРС, 0–10) прикупљено је од свих 208 испитаника. Разлика између стварног бола у 1 сат постоперативног и преоперативног очекивања ($\Delta \text{НРС} = \text{НРС}_{\text{стварни@1h}} - \text{НРС}_{\text{очекивани}}$) дефинисана је као мера 'expectation gap' – квантитативни израз неслагања између преоперативног искуства и постоперативне стварности.

Веома значајан налаз је да ни Кетамин → Кетамин (двострука доза кетамина) нити Мг → Мг (двострука доза магнезијума) нису постигли статистички значајну аналгетичку предност у поређењу са плацебом ни на једној временској тачки (све $p > 0,05$). Овај налаз искључује дозну адитацију као механизам аналгетичке супериорности Кетамин → Мг секвенце и потврђује синергистички карактер интеракције специфичан за овај редослед примене. Такође, ова рандомизована, двоструко слепа, плацебом контролисана студија пружила је прву проспективну клиничку потврду секвенцијалне зависности аналгетичке интеракције између кетамина и магнезијум-сулфата, до сада демонстриране искључиво у преклиничким анималним моделима. Редослед примене ова два НМДА антагониста није заменљива варијабла — кетамин мора бити примењен пре магнезијума да би се постигао аналгетички бенефит комбинације.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Претходна истраживања примене кетамина и магнезијума су се углавном базирала на различите дозе ових лекова који су примењени или самостално или у комбинацији али се није водило рачуна о редоследу њихове примене. Горлин и сарадници (Горлин и сарадници., 2016) у прегледу литературе о интравенском субанестетичком кетамину наглашавају да аналгетичка ефикасност малих доза кетамина у периоперативном периоду зависи од прецизног протокола примене, укључујући дозу, тачно време примене и комбиновање са другим агенсима. Резултати ове студије поткрепљују овај став и додају нову димензију а то је редослед у комбинованој терапији са комплементарним НМДА-блокерима. Тасоу и сарадници (Тасоу и сарадници 2025) у прегледу механизма хроничног постоперативног бола наглашавају да је НМДА-зависна централна сензитизација кључни механизам транзиције акутног у хронични

постоперативни бол, што периперативно блокирање НМДА рецептора чини посебно клинички важном интервенцијом.

Успешна рандомизација представља *conditio sine qua non* валидног каузалног закључивања у рандомизованим контролисаним студијама. У овој студији ниједна од испитаних базалних варијабли - старост, телесна маса, индекс телесне масе, трајање оперативног захвата, интраоперативна доза фентанила, полна дистрибуција и статус пушача - није се статистички значајно разликовала између девет студијских подгрупа, што потврђује адекватност рандомизације и базичну упоредивост. Постоперативни бол после радикалне нефректомије је клинички значајан и може бити умереног до тешког интензитета, посебно у раном постоперативном периоду. Алпер и Ўксел (Алпер и Ўксел, 2016) у проспективној студији 52 пацијента подвргнутих лапароскопској или отвореној радикалној нефректомији показали су да су најинтензивнији болови регистровани у првих 30-60 минута постоперативно и да је 88-96% пацијената захтевало додатну аналгезију у раном постоперативном периоду. У нашој студији НРС скорови у плацебо групи били су максимални управо на 30 минута (медијана 6,0 у мировању, 7,0 при покрету) и на 1 сат, конзистентно са овим налазима. Алпер и Ўксел су такође показали да пацијенти подвргнути лапароскопској и отвореној нефректомији носе подједнак ризик за развој хроничног постоперативног бола (ЦПСП), са инциденцијом од 11-16% на 2 месеца, што наглашава потребу за ефикасним периперативним аналгетичким стратегијама. Албрецхт и сарадници у системском прегледу 11 РЦТ у ортопедској хирургији налазе да је магнезијум-сулфат смањио интензитет постоперативног бола у 55% студија и значајно смањио потрошњу аналгетика у 73% студија (Албрецхт и сарадници, 2013). Авци и сарадници (Авци и сарадници, 2024) у метаанализи у општој абдоминалној хирургији налазе смислено смањење НРС и у раном и у касном постоперативном периоду уз периперативни магнезијум. Разумевање механизма секвенцијалне зависности захтева интеграцију молекуларне фармакологије НМДА рецептора са клиничким опажањима. Кетамин је некомпетативан блокатор отвореног канала НМДА рецептора: везује се унутар јонског канала рецептора када је канал отворен, тј. током периода ноцицептивне неуроналне активације (Лиу и сарадници, 2001). Магнезијум је ендогени блокер канала зависан од мембранског потенцијала: заузима лумен канала при потенцијалима мировања и спречава отварање канала, без обзира на лигандно везивање (Фавцетт и сарадници, 1999). Најдиректнија преклиничка подршка за клинички налаз ове студије долази из радова Савић Вујовић и

сарадника (Савић Вујовић и сарадници, 2015; Вујовић и сарадници, 2017), који су демонстрирали у моделу испитивања код пацова да специфичне комбинације кетамина и магнезијума производе синергистички антиноцицепцијски ефекат - али само при специфичним односима доза и редоследима примене. У контексту уролошке хирургије, где радикална нефректомија због карцинома бубрежних ћелија типично захвата пацијенте старије добне групе са кардиоваскуларним коморбидитетима, потенцијални ризици опиоидних нежељених ефеката су нарочито релевантни. Старији пацијенти су посебно вулнерабилни на опиоидом индуковану седацију, респираторну депресију и смањење когнитивних функција. Гупта и сарадници, налазе да је доб изнад 65 година независан фактор ризика за опиоидом индуковане респираторне компликације (Гупта и сарадници, 2018). У том контексту, Кетамин-Мг секвенца која смањује вршни интензитет бола без повећања опиоидне потрошње или седације представља идеално опиоид-смањујући комплементарни елемент (Тиннирелло и сарадници, 2021).

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. Ladjevic NN, Dzamic Z, Jovanovic VD, Petrovic ND, Sreckovic SD, Lazic MM, Terzic B, Likic Ladjevic I, Ladjevic N. Sequence-Dependent Analgesic Efficacy of Ketamine and Magnesium Sulfate After Radical Nephrectomy. *Medicina* 2026;62(4):754. <https://doi.org/10.3390/medicina62040754> М21 ИФ=2,8
2. Lađević NN, Džamić Z. Perioperative use of NMDA receptor antagonists in the control of acute postoperative pain following radical nephrectomy – a literature review. *Medicinski podmladak* 2030;81(1) doi: 10.5937/mp81-65629

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Николе Лађевића је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 14.12.2023. године под бројем: 17/XII-16 и Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије од дана 13.07.2017. под бројем 361/15 са допуном одлуке од дана 20.06.2023. под бројем 305/14.

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација "Радикална нефректомија – ефекти интраоперативне примене малих доза лекова магнезијум-сулфата и кетамина на интензитет акутног постоперативног бола" др Николе Лађевића, представља оригинални научни допринос у

разумевању примене кетамина и магнезијум-сулфата у преемптивној примени у циљу смањења постоперативног бола а самим тим и превенцији хроничног постоперативног бола. Ова рандомизована, двоструко слепа, плацебом контролисана студија пружила је прву проспективну клиничку потврду секвенцијалне зависности аналгетичке интеракције између кетамина и магнезијум-сулфата, досада демонстриране искључиво у преклиничким анималним моделима. Редослед примене ова два НМДА антагониста није заменљива варијабла — кетамин мора бити примењен пре магнезијума да би се постигао аналгетички бенефит комбинације и то је веома значајан научни допринос ове студије.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Николе Лађевића и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 15.06.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Јелена Нешовић Остојић

Проф. др Александар Јаничић

Проф. др Весна Шуљагић

Ментор:

Проф. др Зоран Џамић
