

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-720/30, од 13.07.2016. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације *mg ph* Иве Грубор, под називом:

„Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће“

Чланови комисије су:

1. **доц. др Марина Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. **проф. др. Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија, члан
3. **доц. др Валентина Николић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Научно-наставном већу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1 Кратка биографија кандидата

Ива Грубор, рођена 11.08.1987. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију је завршила у Крагујевцу. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала 2006/07 године, а 2011. године дипломирала са просечном оценом 9,26 (девет и 26/100) и тиме стекла звање магистар фармације. Након завршених студија, у Апотекарској установи Крагујевац обавила обавезан приправнички стаж и положила

стручни испит за магистра фармације. Докторске академске студије, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија, уписала је школске 2011/12 године на факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Положила је усмени докторски испит са оценом десет, 12.09.2013. године.

Запослена као стручни сарадник у фармацеутској компанији Мулан. Говори енглески, немачки и шпански језик и познаје рад на рачунару.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертацији

Наслов: "Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних антиинфламаторних лекова током трудноће "

Предмет: Испитивање ефеката саветовања трудница од стране клиничког фармаколога о употреби лекова током трудноће на побољшање ефеката терапије, али и исхода трудноће, као и испитивање учесталости урођених анормалија и фетотоксичних ефеката код трудница које су узимале антиинфективне и антиинфламаторне лекове.

Хипотеза: Саветовање трудница о употреби лекова у току трудноће од стране стручног лица (клиничког фармаколога) смањује број намерних прекида трудноће, при чему није повећана учесталост анормалија у односу на општу популацију трудница, које се нису саветовале.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је као први аутор објавио рад у целини у часопису категорије М52 који излази на једном од водећих светских језика, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Grubor I. Cost effectiveness analysis of percutaneous coronary intervention versus thrombolytic therapy in patients with ST elevated myocardial infarction. Ser J Exp Clin Res 2011; 12 (4): 147-52.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Лекови примењени током трудноће своје фекат остварују и на плод, с' обзиром да плацента не представља баријеру када су у питању лекови. Сматра се да су 2-3% случајева

поремећаја интраутериног развоја последица употребе лекова у току трудноће. Бројне студије су ипак показале да чак 86% трудница је узело бар један лек током трудноће, од чега 36% њих то чини у првом триместру. Агенција за храну и лекове САД (Food and Drug Administration- FDA) је сврстала лекове у пет категорија (А, В, С, D и X према потенцијалу системски ресорбованих лекова да проузрокују дефект новорођенчета. Врло мало студија је испитивало утицај процене ризика примене лекова на исход трудноће од стране фармаколога, иако је доказано да постоји дискрепанца у процени ризика на основу FDA класификације у односу на савете клиничког фармаколога. Наиме, процењен ризик је био сличан код 28% трудница и свега 9% оних са проценом екстремно високог ризика (категирија X по FDA класификацији). Препоруке су свакако исте - процену ризика би требало вршити на индивидуалном нивоу узимајући у обзир дозу, пут и дужину примене, гестацијски период узимања, као и фармакокинетику и фармакодинамику појединачног лека. FDA класификација даје врло скроман оквир у процени ризика, остављајући места бројним неусклађеностима међу групама лекова, што додатно изазива конфузију клиничару који доноси одлуку. Свакако да је процена фармаколога кључна у овом процесу. Антиинфективни и антиинфламаторни лекови се због своје природе коришћења у терапији акутних болова и инфекција веома често користе у првом триместру трудноће, посебно у периоду док трудноћа није верификована поузданим дијагностичким тестовима. Резултати студије о примени антиинфламаторних лекова током трудноће указују да 37% трудница у првих 36 недеља користи ацетаминофен, док 23% њих користи ибупрофен. Употреба антиинфективних лекова током трудноће је такође учестала: 37% трудница је орално узимало антиинфективне лекове једанпут или чешће током трудноће при чему је у 21% пацијенткиња разлог била уринарна инфекција, а у 21% пацијенткиња респираторне инфекције. Примена како антиинфламаторних тако и антиинфективних лекова током трудноће би требало да буде заснована на препоруци фармаколога која је резултат детаљне процене односа ризика и користи примењене терапије, с'обзиром да наведени лекови носе одређен ризик од појаве нежељених реакција као што су на пример: глувоће плода услед примене стрептомицина код трудница, иктерус плода услед примене сулфаномида, а хепатотоксичност труднице, често са фаталним исходом услед примене тетрациклина.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије се огледа у томе што би резултати овог истраживања указали на ефекте саветовања клиничког фармаколога о потреби примене антиинфламаторне и антиинфективне терапије у трудноћи уз процену ризика за неповољне исходе трудноће. Тачно утврђивање ефеката ће створити основу за процену исплативости увођења саветовања од стране клиничких фармаколога у рутинске медицинске поступке са трудницама.

Циљ студије

Основни циљ овог истраживања је да се утврди постоји ли потреба за додатном интервенцијом, у смислу саветовања трудница од стране клиничког фармаколога, а о примени антиинфламаторне и антиинфективне терапије у трудноћи. Такође, ово истраживање се спроводи и са циљем да се процени ризик који носи примена антиинфламаторне и антиинфективне терапије на исход трудноће.

У складу са основним циљем постављени су следећи задаци у истраживању:

- На основу саветовања трудница од стране клиничког фармаколога утврдити да ли се смањује број намерних прекида трудноће
- Испитати да ли је код трудница које су саветоване о примени антиинфламаторних и антиинфективних лекова током трудноће учесталост аномалија повећана у односу на остале труднице.
- Испитати да ли постоји повећана учесталост аномалија и фетотоксичних ефеката у студијској популацији у односу на популацију трудница која није узимала антиинфективне лекове.
- Испитати да ли постоји повећана учесталост аномалија и фетотоксичних ефеката у студијској популацији у односу на популацију трудница која није узимала антиинфламаторне лекове.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Примена лекова током трудноће је честа, чак две од три труднице током трудноће узима бар један лек. С' обзиром на специфичност популације и на потенцијалне штетне ефекте лекова како на трудницу тако на исход трудноће, примена лекова у овом периоду је својеврсни изазов за здравствене професионалце. Коначни ефекти лекова на исход трудноће су често непрепознати, из разлога како етичких тако и моралних који ограничавају спровођење контролисаних клиничких студија у оквиру ове популације. При саветовању трудница о узимању како антиинфламаторних тако и антиинфективних треба се руководити пре свега принципом рационалности и безбедности и препоручити узимање лека само уколико бенефит примене лека превазилизи ризик. Препоруке регулаторних тела каква ја Агенција за храну и лекове САД (Food and Drug Administration - FDA) је сврстала лекове у пет категорија (А, В, С, D и X) према потенцијалу системски ресорбованих лекова да проузрокују дефект новорођенчета. Па ипак, FDA класификација даје врло скроман оквир у процени ризика, па је индивидуални приступ свакој трудници кроз саветовање клиничког фармаколога један од начина за рационалну и безбеднију примену лекова у овако осетљивој популацији пацијенткиња. Антиинфламаторни и антиинфективни лекови представљају групе лекова које се најчешће прописују током трудноће. Посебан опрез свакако заузимају "over the counter" лекови (ОТС лекови) који се могу издати и без лекарског рецепта, што услед оваквог начина издавања може да наведе на мишљење да је њихова примена током трудноће безбедна. Досадашњи резултати студија указују да примену лекова треба избегавати током трајања првог триместра, а да се у другим триместрима услед примене лекова треба руководити проценом односа ризика и бенефита примене лека на исход трудноће. Студије које су пратиле ефекат узимања ибупрофена у току трудноће су указале на настанак неадекватне имплантације ембриона, инхибицију порођаја, контракцију дуктуса артериосуса и развоја пулмоналне хипертензије у трудница. Такође, развој конгениталних малформација као што је гастрошиза се доводи у везу за узимањем ибупрофена током трудноће, али и са другим представницима ове групе лекова као што су аспирин и деконгестиви, псеудоефедрин и фенилпропаноламин. Из ових разлога, наведени лекови су према FDA сврстани у С и D категорију. У резултатима досадашњих епидемиолошких студија, када су упитању антиинфламаторни

лекови, као најбезбеднији антиинфламаторни лек у трудноћи се наводи ацитоминофен (парацетамол). Када су у питању антиинфективни лекови, пеницилини, азитромицин, еритромицин, цефалексин, клиндамицин, еритромицин су према FDA а у односу на ризик за примену у трудноћи сврстани у категорију В. Међу антиинфективним лековима, посебан ризик носе антигљивични лекови који се такође могу продавати као ОТС лекови. Резултати истраживања сумирани у Кохрановој централној бази контролисаних клиничких студија дају предност локалној примени клотримазола и терконазола која дуже траје у односу на општу популацију и која је ефикаснија од оралне примене нистатином.

2.7. Методе истраживања

2.7.1.Врсте студија

У овом истраживању, примењиваће се три методе истраживања:

- Клиничка опсервациона студија- студија пресека
- Метода утемељене теорије
- Анализа постојећих база података исхода трудноће

Студија пресека ће се спровести над одговарајућом популацијом трудница које су најпре идентификоване у регистру саветовалишта за труднице Службе за клиничку фармакологију Клиничког центра у Крагујевцу, а касније контактиране телефонским путем. Свим трудницама је пре почетка истраживања тражена усмена сагласност за учешће у испитивању ради добијања релевантних података.

Истраживање помоћу методе утемељене теорије ће почети претпоставком о постојању одређених неусаглашености лечења инфекција код трудница са препорукама добре клиничке праксе. На основу ове претпоставке биће спроведено тзв.принципијелно узорковање инфектолога, гинеколога, средњег медицинског особља и трудница које су биле на саветовању код клиничког фармаколога. Потом ће истраживач спровести неструктуриране интервјуе са изабраним испитаницима, транскрибовати их и одмах анализирати кроз кодирање, откривање категорије и концепата. После анализе почетних

интервјуа, биће спроведено теоретско узорковање нових испитаника за интервјуе. Анализа нове серије интервјуа ће омогућити повезивање концепата у радну теорију и њено графичко приказивање. Ново узорковање, нови интервјуи и нова анализа ће се затим наставити итеративно све док не дође до сатурације радне теорије и формулације дефинитивне верзије теорије утемељене на налазима добијеним кроз процес интервјуисања. Број интервјуисаних особа ће се кретати између 10 и 20 и зависиће од брзине настанка сатурације теорије.

У току истраживања биће анализирани подаци Батута о исходима трудноће за посматрани период (1997. – 2012.) и упоређени са подацима добијеним овом студијом пресека. Подаци су доступни у Статистичким годишњацима Батута (на сајту <http://www.batut.org.rs>)

2.7.2. Популација која се истражује

Популација која се истражује обухвата све труднице које су потражиле савет о примени лекова у служби за клиничку фармакологију Клиничког центра Крагујевац у периоду од 1997. - 2012. године – њих укупно 751 трудница. Од укупног броја трудница које су задражиле савет о узимању лека, издвојена је субпопулација свих оних трудница које су узимале лекове из групе антиинфективних и антиинфламаторних лекова.

2.7.3. Узроковање

У овом истраживању, узорковања неће бити јер је испитивањем обухваћена цела популација.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

У току извођења истраживања, мерењем ће бити обухваћене следеће варијабле:

- Старост трудница (сазнаје се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Запосленост (сазнаје се на основу података добијених приликом телефонског разговора са пацијенткињом);
- Ниво образовања (сазнаје се на основу података добијених приликом телефонског разговора са пацијенткињом);

- Гестацијска старост (сазнаје се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Дијагноза због које пацијенткиња прима један или више лекова (сазнаје се на основу увида у медицински картон пацијенткиње)
- Трудноћа по реду (сазнаје се на основу података добијених приликом телефонског разговора са пацијенткињом)
- Тежина детета на рођењу (сазнаје се на основу података добијених приликом телефонског разговора са пацијенткињом)
- Начин порођаја (природним путем или Царским резом) (сазнаје се на основу података добијених приликом телефонског разговора са пацијенткињом)
- Време порођаја (порођај у термину, превремени порођај) (сазнаје се на основу података добијених приликом телефонског разговора са пацијенткињом)
- Да ли је трудница претходно имала спонтани побачај и број побачаја (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Да ли је трудница претходно имала намерне побачаје и број побачаја (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Да ли је трудница претходно имала трудноће и укупан број деце (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Лекови које трудница прима током трудноће (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње) : генерички назив лека, дневна доза лека, дужина примене лека, недеља трудноће у којој је почела примена лека и да ли је лек примењиван током тератогеног периода;
- Да ли је коришћена профилакса (одговарајућа доза фолне киселине) за аномалије? (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње)
- Савет клиничког фармаколога (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње): савет за промену терапије (мање тератогени лек који до тада није био коришћен); процена базалног ризика за настанак малформација, процена повишеног ризика за настанак малформација, процена екстремно високог ризика за настанак малформација.
- Исход трудноће (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње): извршен намеран побачај; дошло је до спонтаног побачаја; рођење детета;

- Да ли постоји урођена аномалија или не (податак најпре добијен из телефонског раговора са пацијенткињом, у случају потврдног одговора проверен у медицинској документацији дечијих и школских диспанзера);
- Врста аномалије (податак најпре добијен из телефонског раговора са пацијенткињом, у случају потврдног одговора проверен у медицинској документацији дечијих и школских диспанзера);
- Да ли постоји било какав поремећај у развоју детета на самом рођењу и шта је примећено током развоја (податак најпре добијен из телефонског раговора са пацијенткињом, у случају потврдног одговора проверен у медицинској документацији дечијих и школских диспанзера).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је прерачуната на основу следећих података: снага студије је 0,8 а вредност α је 0,05; претпостављена разлика у учесталости између група је 15%. Саветовање трудница о примени лекова током трудноће код клиничког фармаколога се показало да има бољу предиктивну вредност за позитивне исходе трудноће у односу на FDA класификацију, док није било статистички значајне разлике у предвиђању негативних исхода међу ова два мерила. На основу ових параметара израчуната је потребна величина узорка од 571 пацијенткиња. Узорковања неће бити јер је испитивањем обухваћена цела популација.

2.7.6. Статистичка анализа

При опису података студијске популације, њене карактеристике и изложеност антиинфективним и антиинфламаторним лековима, користиће се стандардна дескриптивна статистика. Аритметичка средина и стандардна девијација ће се рачунати за све континуалне варијабле, а за категоријске варијабле пропорција ће се рачунати уз помоћ Хи-квадрат теста, са сигнификантношћу $p < 0,05$. Мултиплом логистичком регресијом ће се испитивати повезаност различитих варијабли, нпр. исхода трудноће и саветова клиничког фармаколога, изложеност леку, старост труднице, број претходних спонтаних и/или

намерних побачаја... Резултати ће бити приказани вредношћу прилагођеног odds ratio-а и 95% интервалом поверења.

2.8. Очекивани резултати

Очекује се да резултати овог истраживања укажу да је вулнерабилне и специфичне популације пацијената, као што су труднице, потребно детаљније водити и пратити, посебно у смислу рационалне примене лекова од стране специјалиста клиничке фармакологије који ће адекватно проценити однос потенцијалног ризика и користи терапије за мајку и плод. Како би се обезбедила безбеднија и рационалнија употреба лекова током трудноће, потребна је додатна процена ризика примене лекова у трудноћи, индивидуалним клиничким приступом. То могу да учине клинички фармаколози, који су свакако специјалисти најадекватније обучени за овакав вид саветовања. Додатни значај овог истраживања се огледа у могућој имплементацији резултата на целокупни здравствени систем Републике Србије, што би за последицу могло имати увођење посебне услуге: саветовања трудница од стране клиничког фармаколога у оквиру здравственог система наше земље у рутинску праксу на територији читаве Србије.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Саветовање трудница од стране клиничког фармаколога смањује број намерних прекида трудноће због непланиране примене лекова у трудноћи. Пратиће се ефекти примене лекова на исход трудноће и испољавање конгениталних анормалија и анализирати коначан утицај процеса саветовања трудница о узимању антиинфективних и антиинфективних лековатомком трудноће на исходе трудноће.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже проф. др. Јасмина Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови у вези са темом докторске дисертације

1. Nikolić V, Janković S, Dimitrijević Z, Sokolović M, Andrić B, Petrović D, Jevtovic-Stoimenov T, Zivanovic S, Milovanovic JR. Population pharmacokinetics of bisoprolol in hemodialysis patients with hypertension. *Pharmacology* 2016; 97(3-4): 134-7.
2. Veličković-Radovanović RM, Janković SM, Milovanović JR, Catić-Đorđević AK, Spasić AA, Stefanović NZ, Džodić PLj, Šmelcerović AA, Cvetković TP. Variability of mycophenolic acid elimination in the renal transplant recipients – population pharmacokinetic approach. *Ren Fail* 2015; 37(4):652-658.
3. Milovanovic O, Milovanovic JR, Djukic A, Matovic M, Lucic AT, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of 25-hydroxyvitamin D in healthy young adults. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53(1):1-8.
4. Milovanovic JR, Jankovic SM. Population pharmacokinetic of antiepileptic drugs in different populations. *Cent Eur J Med* 2013; 8(4): 383-391.
5. Nikolic VN, Jankovic SM, Velickovic-Radovanović R, Apostolović S, Stanojevic D, Zivanovic S, Stefanovic N, Pesic S, Jevtovic-Stoimenov T, Djuric J, Markovic V, Milovanovic JR. Population pharmacokinetics of carvedilol in patients with congestive heart failure. *J Pharm Sci* 2013; 102(8):2851-2858.
6. Nikolic VN, Jevtovic-Stoimenov T, Velickovic-Radovanovic R, Ilic S, Deljanin-Ilic M, Marinkovic D, Apostolovic S, Stanojevic D, Zivanovic S, Stefanovic N, Pesic S, Zecevic DR, Milovanovic JR, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of bisoprolol in patients with chronic heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(4):859-865.

7. Milovanovic JR, Jankovic SM. Factors influencing carbamazepine pharmacokinetics in children and adults: population pharmacokinetic analysis. Int J Clin Pharmacol Ther 2011; 49(7):428-436.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Клиничка и експериментална фармакологија

5. Научна област чланова Комисије

1. **доц. др Марина Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник

2. **проф. др. Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија, члан

3. **доц. др Валентина Николић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове *mg pH* Иве Грубор, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита утицај саветовања клиничког фармаколога о потреби примене антиинфламаторне и антиинфективне терапије у трудноћи уз процену ризика за неповољне исходе трудноће.

3. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата *mg pH* Иве Грубор „ **Анализа**

саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће “ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **доц. др Марина Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник

2. **проф. др. Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија, члан

3. **доц. др Валентина Николић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

У Крагујевцу, 25.08.2016. године