

ПРИМЉЕНО: 31.07.2019.			
Оргјед:	Број:	Класификација:	Вредност:
:05	9069/2-1		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној дана 14.06.2019. године, одлуком бр. IV-03-483/24, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће“ кандидата Иве Грубор у следећем саставу:

1. Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. Проф. др Марина Костић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
3. Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Иве Грубор и подноси Наставном - научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној области

Докторска дисертација кандидата Иве Грубор под називом **„Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће“** урађена под менторством проф. др Јасмине Миловановић, ванредног професора Факултета медицинских наука за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, представља оригинално научно истраживање дизајнирано као клиничка опсервациона студија пресека, са циљем да испита значај саветовања трудница о примени антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће као и присуство урођених аномалија и фетотоксичних ефеката код трудница лечених антиинфективним и антиинфламаторним лековима током трудноће.

Трудноћа сама по себи представља посебно измењено стање у фармакотерапијском смислу. Ван периода гравидитета жене се у овом погледу врло мало разликују од мушкараца. Лекови примењени током трудноће своје ефекат 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 је чак 86% трудница узело бар један лек током трудноће, од чега 36% њих у првом триместру. Антиинфективни лекови и лекови из групе антиинфламаторних лекова су међу најчешће прописиваним лековима током трудноће.

У овом истраживању примарни циљ је био да се испитају ефекти саветовања трудница од стране клиничког фармаколога о употреби лекова током трудноће, као и утицај датог савета на исход трудноће. Такође предмет истраживања је био испитивање учесталости урођених аномалија и фетотоксичних ефеката код трудница које су током трудноће биле лечене лековима из групе антиинфективних и антиинфламаторних лекова.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом доступне литературе прикупљене систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“ употребом кључних речи: „pregnancy“, „drugs“, „risk of teratogenicity“ „ risk estimation“, нису пронађене оригиналне студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација Иве Грубор назива „Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Ива Грубор је рођена 11.08.1987. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију је завршила у Крагујевцу. Дипломирала је на Интегрисаним академским студијама фармације на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу и тиме стекла звање мастер фармације. Након завршених студија, у Апотекарској установи Крагујевац обавила обавезан приправнички стаж и положила стручни испит за магистра фармације.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2011/2012 године, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија и положила све испите предвиђене планом и програмом студија, укључујући и усмени докторски испит у септембру 2013. године.

Кандидат Ива Грубор је аутор и ко-аутор више оригиналних научних радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом.

Кандидат Ива Грубор је тренутно запослена као Medical Advisor за регион Србије, Северне Македоније, Словеније и Црне Горе у компанији BGP Products Switzerland GmbH.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат Ива Грубор је аутор и ко-аутор више оригиналних научних радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом. Кандидат је први аутор у два рада објављеним у часописима индексираним на *СЦИ* листи од којих је рад под редним бројем 2. саставни део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова:

1. **Grubor I**, Nikolić Lj, Ružić Zečević D, Milovanović D, Folić M, Rosić N, Radonjić V, Janković S. Factors associated with estimate of high teratogenic risk in females exposed to anti-infective and anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2018;75(6):1439-45. **M23**
2. **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;4(2):147-52. **M52**
3. Stojanović B, Spasić M, Radosavljević I, Čanović D, Radovanović D, Praznik I, Prodanović N, Milojević A, Jelić I, Babić Ž, Artonović V, **Grubor I**, Nikolić Lj, Vučićević K, Miljković J, Divjak A, Stefanović S, Janković S. Risk factors for development of acute necrotizing pancreatitis. *Ser J Exp Clin Res*. 2015;16(2):121-7. **M51**
4. Praznik I, Spasić M, Radosavljević I, Stojanović B, Čanović D, Radovanović D, Savović Z, Vojinović R, Babić Ž, Đonović N, Luković T, Lazarević P, Đorđević N, Kostić I, Jelić I, Petrović J, Stojanović S, Jurišević M, **Grubor I**, Nikolić Lj, Vučićević K, Artinović V, Milojević A, Kostić M, Stefanović S, Janković S. Analysis of Treatment-Related Factors Affecting Mortality in Patients with Severe Necrotizing Acute Pancreatitis. *Acta Fac Med Naiss*. 2016; 33(3):173-85. **M51**
5. Milicevic I, Jankovic S, **Grubor I**. Delirium risk factors in elderly patients suffering from femoral neck fractures. *Acta Fac Med Naiss*. 2018;35(1):49-57. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Докторска дисертација кандидата Иве Грубор је у потпуности усаглашена у циљевима истраживања и спроведеној методологији са одобреном пријавом докторске дисертације. Докторска дисертација кандидата Иве Грубор је обима 105 стране и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Докторска дисертација садржи 1 слику, 4 графикона и 13 табела. Поглавље Литература садржи 208 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација које су у складу са темом изведеног истраживања.

У уводном делу докторске дисертације кандидат је веома опсежно, јасно и прецизно изложио актуелна сазнања о основним одликама трудноће, примени лекова током трудноће, основним карактеристикама антиинфламаторних и антиинфективних лекова, важећим препорукама за примену антиинфламаторних и антиинфективних лекова током трудноће као и познатим сазнањима о ризицима које прате примену наведених група лекова током трудноће.

Циљеви и хипотезе докторске дисертације су јасно представљени и у потпуности се поклапају са дефинисаним и одобреним циљевима у пријави тезе. Кандидат је као примарни циљ у својој докторској дисертацији планирао да утврди да ли постоји потреба за додатном интервенцијом, у смислу саветовања трудница од стране клиничког фармаколога, а о примени антиинфламаторне и антиинфективне терапије у трудноћи. Такође, у оквиру циљева кандидат је дефинисао и циљ да се процени ризик који носи примена антиинфламаторне и антиинфективне терапије на исход трудноће.

Материјал и методологија докторске дисертације су детаљно и јасно описани и у складу су одобреном пријавом тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничко опсервациона студија пресека која је спроведена у Служби за клиничку фармакологију Клиничког центра у Крагујевцу. Истраживање је обухватило студијску популацију коју су чиниле све труднице које су у периоду од 1997-2012. године биле евидентирани у систему Службе за клиничку фармакологију Клиничког центра у Крагујевцу а због саветовања клиничког фармаколога а поводом примене лекова. Од укупне популације (751 трудница) издвојене су труднице које су биле на терапији лековима из групе антиинфламаторне и

антиинфективне терапије, њих 284, а након добијања усмене сагласности о учешћу у истраживању, коначну испитивану популацију је чинило 91 трудница које су интервјуисане телефоном. Из студије су искључене пацијенткиње које су долазиле по савет пре узимања антиинфективних и антиинфламаторних лекова.

За потребе овог истраживања, кандидат је током интервјуа прикупљао податке којима су добијене информације о основним демографским, клиничким карактеристикама трудница и новорођенчета, лековима који су били примењивани током трудноће, врсти савета који је добијен од клиничког фармаколога, исходу трудноће, постојању и врсти урођених аномалија као и постојању развојног поремећаја детета.

Резултати истраживања су систематично приказани и документовани графиконима (4) и табелама (13). Статистичка анализа резултата је урађена применом лиценцираног статистичког пакета IBM SPSS 21.0.. Основне карактеристике студијске популације су описане методама дескриптивне статистике, разлике међу групама су описане применом параметријског Студентовог Т-теста тестова (уколико је доказана нормалност расподеле варијабли) и непараметријским Ман-Витнијевим тестом (уколико варијабле нису имале нормалну расподелу). Хи-квадрат тест је коришћен за одређивање разлике у учесталости. Израчунат је сирови и прилагођени odds ration (OR) и 95% интервал поверења за све варијабле које су праћене у студијској популацији. Иста статистика је одвојено рађена за групу пацијената која је интервјуисана телефоном и за оне које то нису и чији су подаци обрађени из доступне медицинске документације. Логистичком регресијом је испитиван утицај независних и збуњујућих варијабли на исходе у студији, и то применом униваријантне логистичке регресије за сваку појединачну варијаблу, односно применом мултиваријантног модела логистичке регресије како би испитао утицај сваке појединачне варијабле након подешавања осталих варијабли. Интеракција међу појединим варијаблама и потенцијални утицај на исход су такође испитани и исказани odds ratio-ом, интервалом поверења и p вредношћу. Урађени су модели логистичке регресије за све статистички значајне варијабле са утицајем на исходе који су испитивани у студији. Backward Stepwise Deletion метод је коришћен како би се пронашао оптимални модел.

У делу „Дискусија“ анализирани су добијени резултати и поређени са резултатима из актуелне научне литературе, а у светлу клиничких препорука о лечењу вулнерабилне и

специфичне популације пацијената, као што су труднице и рационалне преимене лекова у овој популацији пацијената од стране клиничког фармаколога.

Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Иве Грубор назива „Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми докторске дисертације.

2.5 Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати докторске дисертације садржани су у следећим закључцима:

- Најчешће коришћени лекови у узорку су били антиинфективни и антиинфламаторни лекови (38% трудница);
- Највећи број трудница користио је лекове током тератогеног периода (68%);
- Најчешће коришћени антиинфективни лекови у обе групе су били аминогликозиди и тетрациклини;
- Најчешће коришћени антиинфламаторни лекови код испитиваних трудница су били деривати пропионске киселине;
- У 52% случајева, клинички фармаколог је донео процену базалног ризика за настанак конгениталних анормалија, који је једнак ризику у општој популацији која није изложена дејству одређеног лека и износи 2-3%;
- У групи неанкетираних трудница, на процену повишеног ризика за настанак конгениталних анормалија од стране клиничког фармаколога статистички значајно утичу старост труднице, примена лека у тератогеном периоду и примена одређених група лекова: тетрациклина, аминогликозида, хинолона и деривата пропионске киселине;
- У групи телефоном анкетираних трудница, на процену повишеног ризика за настанак конгениталних анормалија од стране клиничког фармаколога утиче примена тетрациклина;
- Поремећај у развоју детета, који је укључивао кардиоваскуларне поремећаје, појаву бронхијалне астме, алергијских манифестација и гојазности значајније се јављао у групи пацијенткиња које су биле на терапији цефалоспоринима током периода трудноће;

- На појаву побачаја, спонтаних и намерних у популацији телефоном анкетираних трудница највише утиче учестали гравдитет, број деце, претходни спонтани побачаји и примена тетрациклина током трудноће;
- Клинички фармаколози доносе највалиднију процену тератогеног ризика након употребе антиинфламаторних и антиинфективних лекова у раном периоду трудноће. Овај закључак потврђују резултати процене, с обзиром да је иста донета као „висок ризик“ код оних лекова са већ доказаним тератогеним потенцијалом доступним у медицинској литератури;
- Информисање пацијенткиња о процени „високог“ тератогеног ризика примењеног лека је повезана са повећаном вероватноћом спонтаног, односно намерног побачаја, тачније може утицати на труднице у доношењу одлуке о прекиду трудноће;
- Специфичну популацију пацијената, какве су труднице, потребно је да детаљније воде и прате специјалисти 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 коришћења лекова у трудноћи, поред процене дате ФДА класификацијом.
- Клинички фармаколози су специјалисти најадекватније обучени за овакав вид саветовања.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају веома значајан и оригиналан допринос сагледавању рационалне примене лекова у вулнерабилној и специфичној популацији пацијената, као што су труднице али и истичу значајну улогу клиничког фармаколога, у оквиру здравственог система, у процесу саветовања трудница о примени лекова током трудноће. Из резултата овог истраживања проистиче и потреба за увођењем додатне процене ризика о употреби лекова током трудноће, поред процене дате ФДА класификацијом. Додатни значај се огледа у томе да би се резултати могли применити на целокупни здравствени систем, што би за последицу могло имати увођење саветовања

трудница од стране клиничког фармаколога, као специјалисте који је најадекватније едукован за овакав вид саветовања, у рутинску праксу на територији читаве Србије.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације су презентовани научној јавности као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23)

1. **Grubor I**, Nikolić Lj, Ružić Zečević D, Milovanović D, Folić M, Rosić N, Radonjić V, Janković S. Factors associated with estimate of high teratogenic risk in females exposed to anti-infective and anti-inflammatory drugs during pregnancy. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. 2018; 75 (6):1439-45. **M23**

ЗАКЉУЧАК


Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Иве Грубор под називом **„Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће“** на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру докторске дисертације адекватно и прецизно постављено и спроведено, да се заснива на савременим научним доктринама као и на валидној методологији. Резултати докторске дисертације пружају нови увид и смернице које се односе на рационалну примену лекова током трудноће, значај и улогу клиничког фармаколога у процесу саветовања трудница о примени лекова током трудноће, а коначно и на смањење експресије ризика које носи примена лекова током трудноће.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Иве Грубор урађена под менторством проф. др Јаснине Миловановић, ванредног професора Факултета медицинских наука за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, представља оригинални научни допринос у испитивању значаја саветовања трудница од стране клиничког фармаколога о примени антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће, и има научни и практични значај у области Клиничка и експериментална фармакологија.

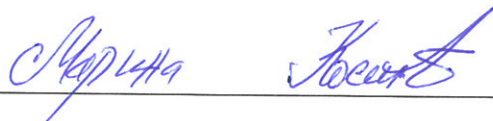
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће“** кандидата Иве Грубор буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник



Проф. др Марина Костић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан



Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета у Нишу за ужу научну
област Фармакологија и токсикологија, члан



У Крагујевцу, _____

