

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-830/3 од 27.02.2008. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације др мед. МАРКА ФОЛИЋА под називом:

**"Поређење ефеката метилдопе, нифедипина и нитроглицерина на
утероплацентарну и феталну хемодинамику код хипертензија
индукованих трудноћом"**

На предлог проф. др Горана Лукића, Наставно-научно веће је усвојило проширење предложене трочлане комисије коју су чинили проф. др Милица Простран, председник, проф. др Слободан Јанковић, потенцијални ментор и проф. др Драган Миловановић, члан, са још два члана, проф. др Гораном Лукићем и проф. др Мирјаном Варјачић.

На основу препоруке већа, предложена петочлана КОМИСИЈА у саставу:

1. Проф. др Милица Простран, председник
2. Проф. др Слободан Јанковић, потенцијални ментор
3. Проф. др Драган Миловановић, члан
4. Проф. др Горан Лукић, члан
5. Проф. др Мирјана Варјачић, члан

подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета у Крагујевцу

ИЗВЕШТАЈ

I. Биографски подаци

Кандидат др мед. Марко Фолић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању (члан 30) и Статутом Медицинског факултета (члан 151) за израду докторске дисертације.

Лични подаци

Фолић др Марко, лекар на специјализацији из Клиничке фармакологије, рођен је 20.02.1979. године у Крагујевцу. Основну школу је завршио као носилац Вукове дипломе, а потом Прву крагујевачку гимназију (Природно-математички смер) са одличним успехом.

Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу завршио је 2004. године, као студент са највишом просечном оценом у генерацији - 9,86. У току основних студија, више пута је био награђиван од стране Деканата Медицинског факултета и Ректората Универзитета у Крагујевцу. По дипломирању, завршио је и приправнички лекарски стаж

и положио Стручни испит за доктора медицине пред испитном комисијом Министарства здравља.

Од новембра 2005. године, запослен је у Клиничком центру Крагујевац на пословима доктора медицине опште праксе, прво на Одељењу за радиологију, а потом, од јула 2006. у Служби за клиничку фармакологију, где и сада ради.

На Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, од октобра 2006. године ради као асистент за ужу научну област Клиничка фармација.

Студент је треће године постдипломских Докторских академских студија на смеру Експериментална и клиничка фармакологија Медицинског факултета у Крагујевцу.

Од јануара 2007. године, ангажован је на пројекту број 145008 Министарства за науку и заштиту животне средине Републике Србије, руководилац пројекта - проф. др Драган Миловановић.

У новембру 2007. уз сагласност Министарства здравља Републике Србије и Управе Клиничког центра Крагујевац, уписао је Специјалистичке студије из области Клиничке фармакологије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу.

Течно влада енглеским језиком а поседује и знање из различитих области рада на персоналним рачунарима.

Др Марко Фолић је ожењен и има једно дете.

Научно-истраживачки рад и списак објављених радова

Научни радови објављени у целини у часописима националног значаја:

1. Јовановић Б, Фолић МД, Фолић ММ, Ђорђевић М, Радојевић Н. Правци у еволуцији цервикалних L-SIL лезија. Acta Medica Medianae 2005; 44(1):11-4
2. Фолић М. Новији фибринолитици у терапији акутног инфаркта миокарда. АБЦ часопис ургентне медицине 2007; 7(1):18-24.

Научни радови саопштени на скуповима националног значаја штампани у изводу:

1. Garić M, Folić M, Janković S, Milovanović D. The delivery of medication without prescription in privately-owned, retail pharmacy. XII Serbian Congress of Pharmacology and II Serbian Congress of Clinical Pharmacology with International Participation. Palić, 2007 May 9-12. Book of Abstracts, page 38.
2. Фолић М, Миловановић Д, Ружић-Зечевић Д, Јанковић С. Анализа пријава нежељених алергијских реакција на лекове у Клиничком центру Крагујевац током периода од 5 година, Медицински часопис 2007; 41(1) Suppl.1: 40-1. XXXII октобарски здравствени дани, Крагујевац, 25-26. 10. 2007.
3. Ружић-Зечевић Д, Миловановић Д, Фолић М, Јанковић С. Употреба имуносупресивних лекова у Клиничком центру Крагујевац у периоду од 2000. до 2006. године, Медицински часопис 2007; 41(1) Suppl.1: 40. XXXII октобарски здравствени дани, Крагујевац, 25-26. 10. 2007.

II Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области Клиничке фармакологије, са посебним освртом на њену примену у Гинекологији и акушерству.

Предмет рада

Гравидарна хипертензија представља значајан и још увек недовољно испитан патолошки ентитет чије штетне последице по плод као и потенцијална оштећења здравља

труднице, намећу преку потребу стицања нових сазнања којим би се спречио њен настанак, али и у случају појаве, терапијски контролисао њен ток и исход.

У стручној литератури се наводи различита учесталост појаве хипертензије у трудноћи, која се може објаснити постојањем неуједначених критеријума у класификацији ове болести. Стандардизацијом патолошких манифестација, учесталост хипертензија у трудноћи се креће око 8 % а Светска Здравствена Организација је проценила да 192 жене свакодневно умру због компликација које се јављају као последица појаве хипертензије у трудноћи.

Хипертензивни поремећај у трудноћи постоји када су успостављени општеважећи критеријуми:

а) Устаљено повишене вредности крвног притиска изнад 140/90 мм Хг или основног систолног притиска за више од 30 мм Хг, а дијастолног за више од 15 мм Хг код претходно нормотензивних жена након 20. недеље трудноће.

б) Крвни притисак мора бити повишен при најмање 2 мерења у интервалу који није краћи од 6 сати, и то при мировању.

Актуелни ставови о етио-патогенези хипертензије у трудноћи, у први план истичу концепте трудноће као хипертензиногеног стања због повећаног вазоспазма као последице прекомерне сензитивности глатких мишића на циркулишуће пресоре, појачаног простагландинског медијаторског дејства на вазоактивне агенсе и редукције имуног одговора, праћеног стварањем имуних комплекса који се таложу у васкуларној мрежи утероплацентарне циркулације.

Новије хипотезе стављају посебан акценат на оштећење ендотела крвних судова као полазну тачку у процесу стварања хипертензије у трудноћи. Наиме, промене на месту имплантације, које могу бити генетске, имунолошке или предиспонирајуће природе, онемогућавају успостављање физиолошке плацентне перфузије, доводећи до спазма спиралних артерија које у ужем смислу представљају утероплацентни крвоток. У таквим условима долази до отпуштања трофобластног циркулишућег фактора, који оштећује васкуларни ендотел органа а оштећене ћелије ендотела представљају место на коме започињу патолошке промене коагулационе и спазмодичне природе. У оштећеном ендотелу се смањује синтеза потентних вазодилатора и свих инхибитора агрегације тромбоцита, што доводи до ацидозе ткива, односно, успостављања аутоакцелерацијског процеса који продубљује редукцију плацентарне перфузије.

Сходно чињеници да етио-патогенетска збивања хипертензивних стања у трудноћи још увек нису довољно јасна, ни терапијски поступци у циљу смањења редукције феталног раста и развоја као и очувања здравља будућих мајки, нису у потпуности дефинисани. Предлаган је читав низ терапијских процедура у циљу превенције и третмана хипертензивних стања у трудноћи, али подаци из литературе показују да и до данас, комплетна студија у вези терапијских поступака хипертензивних стања у трудноћи није презентована, што клиничаре ставља пред низ непознаница и отвара врата новим испитивањима која би покушала да дефинишу ефикасност одређених медикамената и адекватан терапијски приступ.

Предмет рада овог клиничког истраживања је поређење утицаја метилдопе, нифедипина и ампулираног нитроглицерина на утероплацентарну и феталну хемодинамику трудница са хипертензијом индукованом трудноћом применом Доплер ултрасонографије, а ултразвучни параметри који ће се пратити су индекс резистенције, индекс пулсације (пулсативни индекс) и систолно-дијастолни однос наведених крвних судова као и одређени параметри феталне биометрије. Упоредо са ултразвучним мерењима, код наведених група пацијенткиња, пратиће се и тензија, карактеристичне лабораторијске анализе у одређеним временским интервалима, ЕКГ као и ниво кортизола пред порођајем. Посебна пажња ће се усмерити и на евентуалну појаву, учесталост и озбиљност нежељених реакција алтернативних терапија.

Научни циљ докторске дисертације

- Примарни циљ студије је праћење и поређење утицаја метилдопе, нифедипина и нитроглицерина на проток крви кроз утерину, умбиликалну и феталну средњу церебралну артерију код трудница са хипертензијом индукованом трудноћом у трећем триместру трудноће.
- Анализа параметара феталне биометрије (БПД (бипаријетални пречник), ХЦ (обим главе плода), АД (абдоминални дијаметар), АЦ (обим трбуха плода), ФЛ (дужина бутне кости), плацента - положај, градус, плодова вода - количина) код пацијенткиња из алтернативних група.
- Праћење и анализа лабораторијских параметара поузданог надзора над стањем хипертензије која се медицира (фактори коагулације, СГОТ, СГПТ, алкална фосфатаза, мокраћна киселина, уреа, креатинин) и ЕКГ-а.
- Одређивање и упоређивање нивоа кортизола у крви код трудница из свих група пред порођајем у циљу процене феталне зрелости плода.

Основне хипотезе истраживачког рада

- Постоји статистички значајна разлика у дејству метилдопе, нифедипина и нитроглицерина на проток крви кроз утерину, умбиликалну и феталну средњу церебралну артерију.
- Метилдопа показује значајнију ефикасност и утицајност на праћене параметре од нифедипина и нитроглицерина чији је учинак међусобно упоредив.
- Употреба метилдопе, нифедипина и нитроглицерина повољно утиче на профил одређених биохемијских параметара (фактори коагулације, СГОТ, СГПТ, алкална фосфатаза, мокраћна киселина, уреа, креатинин).
- Примена наведених, алтернативних лекова остварује повољно, али различито деловање са аспекта редукције феталног раста и развоја.

Материјал и метод

У овој проспективна, контролисаној клиничкој студији, отвореног дизајна, труднице са хипертензијом индукованом трудноћом ће бити рандомизирани у 3 групе - група која ће примати метилдопу, група која ће примати нифедипин и група која ће примати нитроглицерин. Поред наведених група, а у циљу процене утицаја саме хипертензије на испитиване ултразвучне параметре, у студији ће учествовати и група здравих трудница са истим бројем будућих мајки као и претходно наведене, која неће примати никакву антихипертензивну терапију.

Величина узорка је одређена применом формуле за израчунавање величине узорка за тестове значајности разлике између експерименталне и контролне групе: $d^2 = f(\alpha, P) SD^2 (1/n_1 + 1/n_2)$, при чему је "d" разлика између двеју средњих вредности (у експерименталној и контролној групи) "SD" стандардна грешка разлике а "f (α , P)" вредност величине, која за снагу студије "P" од 0,8 и ниво значајности " α " од 0,05 износи 7,9. На основу досадашњих студија у овој области, односно очекиване разлике између група у примарној варијабли од 0,15 и "SD" од 0,20, а под условом да је " $n_1 = n_2$ ", израчунавањем се добија величина узорка (групе) од 28 и укупан број учесника од 112.

Истраживање ће се базирати на поређењу ефекта метилдопе, нифедипина и ампулираног нитроглицерина код трудница код којих је индикувана примена антихипертензивне терапије у трећем триместру трудноће, на проток кроз утерину, умбиликалну и феталну средњу церебралну артерију применом Доплер ултрасонографије, а параметри који ће се пратити су индекс резистенције, индекс пулсације (пулсативни индекс) и систолно-дијастолни однос наведених крвних судова у тачно дефинисаним

временским интервалima (поред пријемног, претерапијског мерења, још 3 пута, и то након 7 дана од почетка терапије, у 36. недељи гестације и мерење пред порођајем), а пропраћени ће бити и одређени параметри феталне биометрије (БПД, ХЦ, АБД, АЦ, ФЛ, плацента - положај, градус, плодова вода - количина)

Упоредо са ултразвучним мерењима, код свих пацијенткиња из "терапијских" група пратиће се и тензија, пулс, ЕКГ и лабораторијске анализе (фактори коагулације, СГОТ, СГПТ, алкална фосфатаза, мокраћна киселина, уреа, креатинин), као и ниво кортизола пред порођајем.

Здравим трудницама ће се све наведене процедуре урадити само на пријему, уз узимање крви за одређивање нивоа кортизола пред порођајем.

Сва ултразвучна испитивања ће се радити на сонографском апарату ALOKA Pro sound 3500 SSD.

На почетку студије, свим трудницама, из свих група, ће бити забележена година рођења (животна доб), недеља гестације и број досадашњих порођаја.

У студији ће се пратити и начин завршавања порођаја, телесна маса новорођенчета и АПГАР скор, транскранијални Доплер ултразвучни преглед и фетални хемограм.

Посебна пажња ће се усмерити и на евентуалну појаву, учесталост и озбиљност нежељених реакција на неку од алтернативних терапија.

Сви параметри, који ће се пратити током студије у свим групама трудница, биће детаљно анализирани и упоређивани.

Сва остала медикаментозна терапија коју ће труднице, које учествују у студији да примају током испитивања, биће забележена на посебној листи и то генеричко и фабричко име лека, доза, дозни интервал, начин и дужина примене лека.

Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац и пријављено је Агенцији за лекове и медицинска средства Србије.

Статистичка обрада резултата

Статистичка обрада резултата ће обухватити методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе независних узорака. Врста статистичких тестова ће бити условљена карактером прикупљених података (категоријалне или нумеричке варијабле) и типом њихове расподеле (нормална, биномна, Поасонова и др.) а ниво вероватноће ће бити установљен на $p < 0,05$.

У приказу резултата користиће се мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана и друге) и мере варијабилитета (стандардна девијација, границе поверења) у складу са типом расподеле. Резултати ће бити приказани и табеларно и графички.

Очекивани резултати и значај студије

Очекује се да ће добијени резултати првенствено указати на разлике у ефикасности примењених терапија у смислу смањења периферног отпора протока крви кроз испитиване крвне судове а тиме и на разлике у смањењу редукције феталног раста и развоја као и уопште у очувању здравља будућих мајки.

Обзиром на релативно мали број стручних радова који су се на овај начин бавили тематиком хипертензије индуковане трудноћом, значајност овог клиничког испитивања поређења ефикасности различитих медикамената који су неопходни за одржавање нормалних вредности крвног притиска код трудница са овим ентитетом хипертензије се огледа у томе да би добијени резултати могли да буду од велике користи при доношењу одлуке о терапијском избору а тиме и редукцији развоја озбиљнијих последица и код будућих мајки и новорођенчади.

III Закључак и предлог комисије

ЗАКЉУЧАК

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др мед. Марко Фолић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др мед. Марка Фолића под менторством проф. др Слободана Јанковића бити од великог научног и практичног значаја у области дефинисања избора терапијских алтернатива у области медијације хипертензија индукованих трудноћом а тиме и редукцији феталног раста и развоја као и очувању здравља будућих мајки.
4. Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др мед. Марка Фолића** под називом **"ПОРЕЂЕЊЕ ЕФЕКТА МЕТИЛДОПЕ, НИФЕДИПИНА И НИТРОГЛИЦЕРИНА НА УТЕРОПЛАЦЕНТАРНУ И ФЕТАЛНУ ХЕМОДИНАМИКУ КОД ХИПЕРТЕНЗИЈА ИНДУКОВАНИХ ТРУДНОЋОМ"**

Предлог ментора

За ментора рада, Комисија предлаже проф. др Слободана Јанковића, редовног професора Медицинског факултета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација.

КОМИСИЈА

Председник комисије
Проф. др Милица Простран
Редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
Ужа научна област: Клиничка фармакологија, Фармакологија и
токсикологија

Проф. др Слободан Јанковић, потенцијални ментор
Редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу
Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија, Клиничка фармација

Проф. др Драган Миловановић, члан
Ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу
Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија

Проф. др Горан Лукић, члан
Ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу
Ужа научна област: Гинекологија и акушерство

Проф. др Мирјана Варјачић, члан
Ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу
Ужа научна област: Гинекологија и акушерство

У Крагујевцу,
07.03.2008.