

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**ИЗБОРНОМ ВЕЋУ**

**ПРЕДМЕТ:**  
**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ**  
**ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу, одржаној дана 02.12.2009. године, одлуком 01-8423/3-14 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Популациона фармакокинетика антиепилептика у различитим старосним групама" кандидата мр Јасмине Миловановић, истраживач-сарадника на предмету Клиничка фармакологија и токсикологија, у следећем саставу:

1. Проф. др Драган Миловановић, ванредни професор за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, председник,
2. Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан,
3. Доц. Др Михаило Јаковљевић, доцент за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију мр Јасмине Миловановић и подноси Изборном већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### А. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

**Јасмина Миловановић** рођена је 10.09.1968. године у Крагујевцу где је завршила основну и средњу школу. Године 1987. уписала је Молекуларну биологију и физиологију (група Експериментална биомедицина) на Природно-Математичком факултету у Београду и дипломирала са просечном оценом 8.75.

Рад на Медицинском факултету у Крагујевцу започела је као волонтер 1998. године у Лабораторији за биомедицинска истраживања. Од 2001. године запослена је на наставном предмету Фармакологија и токсикологија Медицинског факултета у Крагујевцу као приправник на пословима истраживача а затим као стручни сарадник. Од 2004-2006. године радила је као истраживач приправник а од 2007. године ради у звању истраживач сарадник на истом наставном предмету.

Завршила је стручну обуку на Војномедицинској академији и од 2002. године ради ХПЛЦ анализе на Медицинском факултету у Крагујевцу.

У периоду од 2002-2005. године била је ангажована на пројекту Министарства за науку и заштиту животне средине, основна истраживања број 1246, под називом: “Транспорт биолошки активних молекула кроз биолошке мембране”.

Завршила је 4. Европску летњу школу клиничке фармакологије и терапије, Вршац, 16-20.09. 2006.

Последипломске студије је похађала на Медицинском факултету у Крагујевцу и положила све програмом предвиђене испите са просечном оценом 10.00. Одбранила је магистарски рад из области фармакологије 13.11.2006. године под називом “Модел за одређивање клиренса карбамазепина и валпроата код пацијената на моно и политерапији”.

Трећу годину Докторских академских студија уписала је на Медицинском факултету у Крагујевцу на смеру Експериментална и клиничка фармакологија 2006. године. Пријавила је докторску дисертацију под називом “Популациона фармакокинетика антиепилептика у различитим старосним групама“ чији је

извештај Комисије за оцену научне заснованости усвојен на 172-ој седници Наставно-научног већа Медицинског факултета у Крагујевцу одржаној дана 23.04.2008. године.

Од 2008. године ангажована је као истраживач на Јуниор пројекту, број 08-08 Медицинског факултета у Крагујевцу чији је руководилац проф. др Слободан Јанковић.

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

## **Б. СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА**

### **Б1. Научни радови објављени у целини у часописима међународног значаја (категорија М23):**

1. Slobodan M. Jankovic, Dusan Jovanovic and **Jasmina R. Milovanovic**. Pharmacokinetic Modeling of Carbamazepine Based on Clinical Data from Serbian Epileptic Patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008, 30 (9): 707-713. (М23 – 3 бода)
2. Slobodan M. Jankovic and **Jasmina R. Milovanovic**. Pharmacokinetic Modeling of Valproate from Clinical Data in Serbian Epileptic Patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007; 29(10): 673-679. (М23 – 3 бода)
3. **Jasmina R. Milovanovic** and Slobodan M. Jankovic. Population Pharmacokinetics of Lamotrigine in Patients with Epilepsy. *Inter J Clin Pharm Ther* 2009, 47(12): 752-760. (М23 – 3 бода)

### **Б2. Научни радови објављени у целини у водећим часописима националног значаја (категорија М51):**

1. Јаковљевић МБ, Јанковић СМ, Тодоровић Н, **Миловановић ЈР**, Јанковић С. Фармакокинетичко моделовање валпроата у пацијената са епилепсијом. Медицински преглед – прихваћен за штампање. (М51 – 2 бода)
2. **Миловановић ЈР** и Јанковић СМ. Популациона фармакокинетика. Војносанит Прегл 2005; 62(11): 847-50. (М51 – 2 бода)

**Б3. Научни радови објављени у часописима националног значаја (категорија М53):**

1. **Јасмина Р. Миловановић**. Терапијски мониторинг лекова. Рационална терапија 2009; 1: 11-14. (М53 – 1 бод)
2. **Миловановић ЈР** и Јанковић СМ. Наша искуства у терапијском мониторингу лекова. Медицински часопис 2006; 1-2: 19-23. (М53 – 1 бод)
3. Пантовић Б.С., Росић Л.Г., Росић А.М., Радосављевић М., Којић М., **Миловановић Ј.**, Лучић П.А., Радовановић Р.М., Здравковић С.В. Нов приступ биомеханичким и функционалним особинама ткива – нов дизајн примењеног хардвера и софтвера, Medicus, 2005, Vol 6, N°1; 18-20. (М53 – 1 бод)

**Б4. Монографија националног значаја (категорија М42):**

1. **Јасмина Р. Миловановић**. Антиепилептици и популациона фармакокинетика. Задужбина Андрејевић, 2009. (М42 – 5 бодова)

**Б5. Научни радови саопштени на скуповима међународног значаја штампани у изводима (категорија М34):**

1. Jankovic SM, **Milovanovic JM**, Jovanovic D. Population pharmacokinetic model of Carbamazepine from clinical data in Serbian. South Eastern Europe Congress of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy in Health Care, Novi Sad, 1-3. 06. 2008. Pharmaca Iugoslavica 43 (1-2): 31-32, Novi Sad-Beograd. (М34 – 0.5 бодова)
2. Milovanovic D, Jankovic S, Ružic Zečević D, Folic M, **Milovanovic J**. Therapeutic monitoring of Lamotrigine in a Serbian tertiary hospital. South

- Easten Europe Congress of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy in Health Care, Novi Sad, 1-3. 06. 2008. Pharmaca Iugoslavica 43 (1-2): 29, Novi Sad-Beograd. (M34 – 0.5 бодова)
3. Jankovic S, **Milovanovic J**. Pharmacokinetic modelling of Valproate from clinical data in Serbian epileptic patients. XXII Serbian Congress of Pharmacology and II Serbian Congress of Clinical Pharmacology with International Participation, Palić, 09-12.05. 2007. Book of Abstracts, page 34. (M34 – 0.5 бодова)
  4. Jakovljevic MB, Jankovic SM, **Milovanovic JR**, Jankovic S, Todorovic N. Modelling of Valproate pharmacokinetics in epileptic patients. XXII Serbian Congress of Pharmacology and II Serbian Congress of Clinical Pharmacology with International Participation, Palić, 09-12.05. 2007. Book of Abstracts, page 35. (M34 – 0.5 бодова)

**Б6. Предавање по позиву са скупа националног значаја штампано у изводу (категорија М62):**

1. **Јасмина Миловановић**. Терапијски мониторинг лекова. Рационална терапија 2009; 1(1):40-41. (М62 – 1 бод)

**Б7. Радови саопштени на скуповима националног значаја штампани у изводима (категорија М64):**

1. **Јасмина Р. Миловановић**, Слободан М. Јанковић. Улога и значај популационе фармакокинетице. Медицински часопис 2009; 43(1) Suppl. 1: 21-22. XXXIV октобарски здравствени дани, Крагујевац, 16.10.2009. (М64 – 0. 2 бода)
2. **Миловановић Ј**, Јанковић С. Антиепилептичка терапија. Медицински часопис 2008; 42(1) Suppl. 1: 37. XXXIII октобарски здравствени дани, Крагујевац, 23-24.10.2008. (М64 – 0. 2 бода)
3. **Миловановић Ј**, Јанковић С, Јанковић С. Мониторинг традиционалних антиепилептичких лекова. Медицински часопис 2008; 42(1) Suppl. 1: 37-38.

- XXXIII октобарски здравствени дани, Крагујевац, 23-24.10.2008. (M64 – 0.2 бода)
4. **Миловановић ЈР**, Јанковић СМ. Терапијски мониторинг валпроата. Медицински часопис 2007; 41 (1) Suppl.1: 27-28. XXXII октобарски здравствени дани, Крагујевац, 25-26.10.2007. (M64 – 0.2 бода)
  5. **Миловановић Ј**, Јанковић С. Наша искуства у терапијском мониторингу лекова. Медицински часопис 2005; 39(1) Suppl. 1: 24-25. XXX октобарски здравствени дани, Крагујевац, 27-28.10.2005. (M64 – 0.2 бода)

#### **Б8. Уџбеник, практикум и збирка питања:**

1. Мирко Росић, Гвозден Росић, Сузана Пантовић, Владимир Здравковић, **Јасмина Миловановић**. Физиолошки механизми регулације у: Основи хомеостатске регулације. Медицински факултет, Крагујевац, 2004.
2. Мирко Росић, Гвозден Росић, Сузана Пантовић, Владимир Здравковић, **Јасмина Миловановић**. Физиологија. Медицински факултет, Крагујевац, 2004.
3. Росић М, Јовановић М, Матовић З, Арсенијевић С, Кнежевић Ј, Росић Г, Пантовић С, **Миловановић Ј**. Здравствена нега и дијететика. Медицински факултет, Крагујевац, 2004.

#### **Б9. Учешће у домаћим научним пројектима**

1. **Јасмина Р. Миловановић**. Истраживач на Јуниор пројекту Медицинског факултета у Крагујевцу, број 08-2008 под називом: “Популациона фармакокинетика антиепилептика у различитим старосним групама “. Руководилац: Проф. др Слободан Јанковић.
2. **Јасмина Р. Миловановић**. Пројекат Министарства за науку и заштиту животне средине, основна истраживања, број 1246 под називом: “Транспорт биолошки активних молекула кроз биолошке мембране”. Руководилац Проф. др Мирко Росић. Период: 2002-2005. године.

## Ц. ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и методологија су идентични са одобреним.

Докторска дисертација мр Јасмине Миловановић, написана је на 125 страница и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви рада, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 16 табела и 15 графикона, док је у поглављу "Литература" цитирано 141 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је концизно и јасно изложио актуелна сазнања о епилепсији односно антиепилептичкој терапији као и проблеме који се јављају у спровођењу рационалне фармакотерапије у пацијената са епилепсијом. Поред тога, кандидат износи детаљан опис фармакокинетичких својстава карбамазепина, валпроата и ламотригина - лекова који се најчешће примењују у нашој клиничкој пракси у третману епилепсије. Улога и значај терапијског мониторинга антиепилептичких лекова као и употреба популационе фармакокинетичке анализе у циљу одређивања интериндивидуалне и интраиндивидуалне варијабилности јасно су описани, као и њихов значај у индивидуализацији режима дозирања поменутих лекова.

Циљеви рада су јасно дефинисани. Кандидат у свом раду жели да одреди средње, популационе вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) наведених антиепилептичких лекова – карбамазепина и валпроата у специфичним популацијама (дечијој и популацији одраслих) и ламотригина у општој популацији пацијената са епилепсијом. Такође, други део истраживања има за циљ развијање популационих фармакокинетичких модела и процењивање ефеката различитих фактора на клиренс карбамазепина и валпроата у специфичним популацијама пацијената са епилепсијом (дечијој и популацији

одраслих) и ламотригина у општој популацији пацијената са епилепсијом у Србији. Ове врсте студија до сада нису спровођене у нашој земљи.

Материјал и методологија рада су адекватно и врло прецизно презентовани. Ова студија спада у групу серија случајева ("case series") у којој су прикупљени подаци анализирани ретроспективно и проспективно. У студију су укључени пацијенти са епилепсијом (болнички и ванболнички) чија је дијагноза постављена на основу клиничких и лабораторијских параметара од стране лекара специјалисте-неуролога Клиничког центра у Крагујевцу, а за које њихов ординирајући лекар тражио терапијски мониторинг лека у периоду од 2005-2009. године. Истраживање је спроведено у пет популација за три испитивана лека и пет контролних група чији су демографски и медикациони подаци детаљно приказани у табелама 1-5. Такође су у овом поглављу јасно и детаљно приказане методе мерења концентрације испитиваних лекова као и све фазе извођења популационе фармакокинетичке анализе.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани са 11 табела и 15 графикана. Подаци су прикупљени од укупно 383 пацијента са епилепсијом који су били на терапији са испитиваним лековима код којих је измерено 411 серумских концентрација и који су према старосним групама подељени у пет одвојених популација. Кандидат је јасно и детаљно приказао резултате свих фаза популационе фармакокинетичке анализе од базног до коначног, изграђеног популационог фармакокинетичког модела клиренса карбамазепина, валпроата и ламотригина у испитиваним популацијама пацијената са епилепсијом. Такође валидност свих добијених модела потврђена је на посебним, валидационим сетовима података пацијената односно контролним групама који нису били укључени у изградњу добијених модела. Такође су израчунате предиктивне грешке добијених модела и њихови интервали поверења које су табеларно приказане у табели 16.

У поглављу "Дискусија" објашњени су резултати истраживања, и то: појединачно су образложени добијени резултати код сва три испитивана лека и јасно је продискутован утицај сваког испитиваног параметра у испитиваним



популацијама са епилепсијом. Добијени резултати упоређени су са истраживањима других аутора у свету и добијеним резултатима код других популација. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

На основу добијених резултата и њихове дискусије, кандидат изводи следеће закључке:

- ✓ Клиренс ламотригина и његову варијабилност у општој популацији српских пацијената са епилепсијом одређују четири значајна параметра: телесна маса пацијената, примењена дневна доза ламотригина и комедикација са карбамазепином и/или валпроатом.
- ✓ Клиренс валпрота и његову варијабилност у дечијој популацији српских пацијената са епилепсијом одређују два значајна параметра: телесна маса пацијената и комедикација са карбамазепином.
- ✓ Клиренс валпрота и његову варијабилност у популацији одраслих, српских пацијената са епилепсијом одређују два значајна параметра: телесна маса пацијената и комедикација са фенобарбитоном.
- ✓ Клиренс карбамзепина и његову варијабилност у дечијој популацији српских пацијената са епилепсијом одређују два значајна параметра: телесна маса и године пацијената.
- ✓ Клиренс карбамазепина и његову варијабилност у популацији одраслих, српских пацијената са епилепсијом одређује комедикација са фенобарбитоном.
- ✓ Предиктивне перформансе добијених популационо-фармакокинетичких модела сва три лека и у испитиваним популацијама су потврђени у контролним групама.

- ✓ Добијени модели могу послужити као основа за постављање иницијалних дозних режима ових лекова у наших пацијената са епилепсијом.
- ✓ Употребом НОНМЕМ софтверског пакета могуће је искористити податке из рутинске клиничке праксе других лекова како би се одредили њихови популационо-фармакокинетички модели и олакшали спровођење рационалне фармакотерапије у наших пацијената.

## **ЗАКЉУЧАК**

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата мр Јасмине Миловановић под називом "Популациона фармакокинетика антиепилептика у различитим старосним групама" на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању проблематике која је актуелна и недовољно проучена.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата мр Јасмине Миловановић урађена под менторством проф. др Слободана Јанковића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја у области оптимизације индивидуалног дозирања три најчешће коришћена антиепилептичка лека у клиничкој пракси у пацијената са епилепсијом у Србији.

Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом "Популациона фармакокинетика антиепилептика у различитим старосним групама" кандидата мр Јасмине Миловановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Драган Миловановић, председник  
Ванредни професор за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,  
Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу

---

2. Проф. др Зоран Тодоровић, члан  
Редовни професор за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,  
Медицински факултет Универзитета у Београду

---

3. Доц. Др Михаило Јаковљевић, члан  
Доцент за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,  
Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу

---

Крагујевац,  
07.12. 2009. године