

**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 07.10.2009. године, одлуком број 01-6024/3-25 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Поређење ефеката метилдопе, нифедипина и нитроглицерина на утероплацентарну и феталну хемодинамику код хипертензија индукованих трудноћом**“ кандидата др Марка Фолића, асистента за ужу научну област Клиничка фармација Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, у следећем саставу:

1. Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор за ужу научну област Гинекологија и акушерство, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, председник,
2. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, ментор,
3. Доц. др Жељко Миковић, доцент за ужу научну област Гинекологија и акушерство, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Марка Фолића и подноси Изборном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**А. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ**

Др **Марко М. Фолић**, лекар на специјализацији из Клиничке фармакологије, рођен је 20.02.1979. године у Крагујевцу. Основну школу завршио је као носилац Вукове дипломе, а потом Прву крагујевачку гимназију, Природно-математичког смера 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 био је награђиван од стране Медицинског факултета и Универзитета у Крагујевцу. По дипломирању, завршио је и приправнички лекарски стаж и положио Стручни испит за доктора медицине пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије.

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 Докторских академских студија - изборно подручје Експериментална и клиничка фармакологија Медицинског факултета у Крагујевцу и положио је Усмени докторантски испит.

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.

У децембру 2008. године, изабран је за најбољег асистента на Интегрисаним академским студијама фармације и на Основним струковним студијама Медицинског факултета у Крагујевцу.

Учествовао је на симпозијумима и конгресима посвећеним разноврсној тематици у области фармакологије: доброј пракси у клиничким испитивањима лекова, рационалној фармакотерапији, фармаковигиланци, психофармакотерапији и фармакоекономији.

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

## **Б. СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА**

### **Научни радови објављени у целини у часописима међународног значаја (категорија М20):**

1. Janković S, Kostić M, Radosavljević M, Tešić D, Stefanović-Stoimenov N, Stevanović I, Raković S, Aleksić J, Folić M, Aleksić A, Mihajlović I, Biorac N, Borlja J, Vučković R. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data from a Balkan country in socio-economic transition. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(7): 556-62. (M24; 3 бода)

### **Научни радови објављени у целини у часописима националног значаја (категорија М50):**

1. Folić MM, Janković SM, Folić MD, Varjačić MR. Costs of Cesarean section and vaginal delivery in an upper-middle-income country: a case series. *Ser J Exp Clin Res* 2009; 10(2): 61-4. (M52; 1,5 бодова)
2. Folić M, Folić N, Varjačić M, Jakovljević M and Janković S. Antihypertensive drug therapy for hypertensive disorders in pregnancy. *Acta Medica Medianae* 2008; 47(3): 65-72. (M52; 1,5 бодова)
3. Jovanović B, Folić MD, Folić MM, Djordjević M and Radojević N. Directions in the evolution of cervical L-SIL lesions. *Acta Medica Medianae* 2005; 44(1): 11-4. (M52; 1,5 бодова)
4. Фолић М. Новији фибринолитици у терапији акутног инфаркта миокарда. АБЦ часопис ургентне медицине 2007; 7(1): 18-24. (M53; 1 бод)

### **Научни радови саопштени на научним скуповима међународног значаја (категорија М30):**

1. Folic M, Jankovic S, Djuric D, Radonjic V, Varjatic M and Milovanovic D. Direct treatment costs of intraabdominal gynecological suppurative infections. ISPOR Serbia Chapter. First International Conference. Health Economics in the Context of Health Care System. Experience from Central, East and South Europe (Balkans). Belgrade, 9-10th March, 2009. Book of Abstracts, page 295. (M34; 0,5 бодова)

2. Milovanovic D, Jankovic S, Ruzic Zecevic D, Folic M, Milovanovic J. Therapeutic monitoring of lamotrigine in a Serbian tertiary hospital. South Eastern Europe Congress of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy in Health Care. Novi Sad, 01-03th June, 2008. Pharmaca Iugosl. 2008; 43 (1-2): 29. (M34; 0,5 бодова)
3. Milovanovic D, Ruzic Zecevic D, Folic M, Milivojevic N, Nedovic D, Petrovic S and Jankovic S. Clinical pharmacology in Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia. South Eastern Europe Congress of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy in Health Care. Novi Sad, 01-03th June, 2008. Pharmaca Iugosl. 2008; 43 (1-2): 17. (M34; 0,5 бодова)

**Научни радови саопштени на научним скуповима националног значаја (категорија М60):**

1. Фолић МД, Фолић ММ. Профилактичка примена антибиотика у гинеколошкој хирургији. Први национални конгрес рационалне терапије у медицини МЕДРАТ. Крагујевац, 25-26. IX 2008. Књига сажетака, страна 26. (M64; 0,2 бода)
2. Ђукић Дејановић С, Фолић М, Јањић В, Раванић Д, Јовановић М, Ђурић Д, Јанковић С, Миловановић Д. Фармакоекономија дугоделујућег препарата рисперидона. WPA коспонзорисани XIII Конгрес Удружења психијатара Србије. Београд, 19-22. X 2008. Енграми 2008; 30(2) Suppl.1: 37. (M64; 0,2 бода)
3. Ђурић Д, Радоњић В, Јанковић С, Миловановић Д, Фолић М. Фармакоекономија и истраживање исхода – прилози за евалуацију потрошње анксиолитика. WPA коспонзорисани XIII Конгрес Удружења психијатара Србије. Београд, 19-22. X 2008. Енграми 2008; 30(2) Suppl 1: 36. (M64; 0,2 бода)
4. Радоњић В, Ђурић Д, Јанковић С, Миловановић Д, Фолић М. Методе фармакоекономије - прилози за евалуацију потрошње атидепресива WPA коспонзорисани XIII Конгрес Удружења психијатара Србије. Београд, 19-22. X 2008. Енграми 2008; 30(2) Suppl 1: 65. (M64; 0,2 бода)
5. 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, 9-12 May 2007. Book of Abstracts, page 94. (M64; 0,2 бода)
6. 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. XXXII октобарски здравствени дани. Крагујевац, 25-26. X 2007. Медицински часопис 2007; 41(1) Suppl.1: 40-1. (M64; 0,2 бода)
7. Ружић-Зечевић Д, Миловановић Д, Фолић М, Јанковић С. Употреба имуносупресивних лекова у Клиничком центру Крагујевац у периоду од 2000. до 2006. године. XXXII октобарски здравствени дани. Крагујевац, 25-26. X 2007. Медицински часопис 2007; 41(1) Suppl.1: 40. (M64; 0,2 бода)

Укупан број бодова: 11,4

**Ц. ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду остали су у највећој мери исти. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном.

Докторска дисертација др Марка Фолића, написана на 106 страница, садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви рада, Материјал, Методологија, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 13 табела, 21 график и 2 фигуре, а у поглављу „Литература“ цитирано је 250 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је концизно и јасно, користећи најсавременије литературне податке, изложио актуелна сазнања о хипертензивним поремећајима развијеним у трудноћи, са посебним освртом на критеријуме њиховог дефинисања, класификовања, патофизиолошке аспекте развоја, терапијске алтернативе и ефикасност ултрасонографске примене у процени и испитивању крвног протока кроз одређене крвне судове из матерналне и феталне циркулације, сходно високом степену корелације њиховог поремећаја и неповољних исхода трудноће.

У другом поглављу, јасно су изложени циљеви истраживања обухваћени овом тезом. Поред примарног циља који се базирао на праћењу и поређењу утицаја метилдопе, нифедипина и нитроглицерина на ултразвучне параметре брзине протока крви кроз утерину, умбиликалну и феталну средњу церебралну артерију код трудница са хипертензијом индукованом трудноћом, развијеном током трећег триместра трудноће, докторска дисертација је имала за циљ и анализу и компарацију следећих параметара феталне биометрије: BPD (бипаријетални пречник), HC (обим главе плода), ABD (абдоминални дијаметар), AC (обим трбуха плода), FL (дужина бутне кости), затим, процену и поређење градуса плацентне матурације и количине плодове воде код пацијенткиња из алтернативних група, као и праћење и анализу ЕКГ-а, параметара хемостазе (aPTT, INR, фибриноген) и лабораторијских индикатора поузданог надзора над стањем хипертензије која се лечи (ACT, ALT, алкална фосфатаза, мокраћна киселина, уреа, креатинин). Истраживање је обухватало и процену директне каузалности, корелације и утицаја иницијалних ултразвучних параметара брзине протока крви кроз испитиване крвне судове, параметара феталне биометрије, вредности коагулационих тестова и лабораторијских анализа на међугрупно сигнификантно различите вредности параметара брзине протока крви измерене у каснијим мерењима и исходе трудноће, праћење и пријаву нежељених ефеката примењених лекова, одређивање и упоређивање нивоа серумског кортизола будућих мајки из праћених група пре порођаја, као и анализу и компарацију појединих лабораторијских параметара новорођенчади мајки из контролне и група које су биле на антихипертензивној терапији.

Материјал и методологија рада су адекватно и врло прецизно презентовани. У спроведеном проспективном, постмаркетиншком, неинтервенцијском, контролисаном клиничком истраживању, отвореног дизајна, учествовале су труднице са дијагностикованом хипертензијом индукованом трудноћом у трећем гестацијском триместру, лечене на Одељењу патологије трудноће, Гинеколошко-акушерске клинике Клиничког центра Крагујевац, током 2008. године. Будуће мајке са наведеним патолошким стањем у трудноћи, биле су подељене у три групе: група која је примала метилдопу, група која је била на терапији нифедипином и група којој је био ординирао нитроглицерин. Поред наведених група, у студији је учествовала и група здравих трудница (контролна група). У клиничком испитивању укупно је учествовало 89 испитаница. Детаљно је описана методологија одређивања индекса резистенције, пулсативног индекса и систолно-дијастолног односа утерине, умбиликалне и феталне средње церебралне артерије, применом доплер ултрасонографије, у дефинисаним временским интервалима (поред иницијалног односно претерапијског, мерења су рађена још 3 пута, и то након 7 дана од почетних, у 36. недељи гестације и унутар 24 часа пре порођаја), као и протокол осталих пропратних клиничких, ултразвучних, лабораторијских и хемостатских испитивања које је кандидат користио у истраживању. За статистичку обраду података коришћене су методе дескриптивне и аналитичке статистике.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама и графицима. Добијени резултати дају прецизне податке о корелацији, али и изостанку повезаности одређених клиничких, ултразвучних, биохемијских и параметара хемостазе код пацијенткиња са хипертензијом индукованом трудноћом, њиховој иницијалној разлици у вредностима, у односу на нормотензивне труднице и степену утицаја примењених лекова на регулацију ултразвучних параметара протока крви односно периферног отпора испитиваних крвних судова током трећег триместра гестације и исходе трудноће.

У поглављу „Дискусија“, кандидат детаљно објашњава резултате свог истраживања и пореди их са литературним подацима других аутора из ове области, истовремено указујући на велику разноликост светских ставова везаних за тематику спроведеног клиничког истраживања и недоумице о терапијској ефикасности антихипертензивних алтернатива. Презентован је критички коментар сопствених резултата, уз детаљно тумачење проистеклих сазнања о терапијском утицају испитиваних лекова на ток и исход развијене хипертензије индуковане трудноћом.

На основу добијених резултата и њихове дискусије, кандидат изводи обиман број закључака, од којих комисија у извештају наводи најреперзентативније:

- У спроведеном клиничком истраживању, у коме је избор антихипертензивне терапије био дефинисан степеном хипертензије, општим стањем труднице и одговарајућим клиничким протоколима о надзору тока трудноће, метилдопа и нифедипин су остварили значајану ефикасност у регулацији вредности артеријске тензије и пулса, при чему значајност у разлици редукције тензија односно броја срчаних откуцаја, између наведених антихипертензива, није утврђена.
- Метилдопа код трудница са благом хипертензијом индукованом трудноћом није остварила значајан утицај на вредности параметара брзине протока крви (РИ, ПИ, С/Д однос) кроз утерине артерије, обзиром да се значајност у разлици између вредности наведених параметара, измерених у контролној и испитиваној групи, након увођења терапије није битније мењала. Код трудница код којих је дошло до развоја умерене хипертензије, утврђене су статистички значајано веће вредности поменутих параметара у односу на контролну групу. Након медикације нифедипином констатоване су сигнификантно ниже вредности РИ, ПИ и С/Д односа у поређењу са претерапијским, које се значајније нису разликовале у односу на оне измерене у контролној групи, што указује на позитиван утицај наведеног калцијумског антагонисте у регулацији протока крви кроз утерине артерије.
- У групи пацијенткиња са благом хипертензијом, које су биле на терапији метилдопом, нису утврђене иницијално значајније разлике у вредностима индекса резистенције, индекса пулсације и систолно-дијастолног односа умбиликалне артерије, у односу на контролну групу. Значајност у разлици је изостала и у међугрупном поређењу вредности поменутих параметара брзине протока након увођења терапије. У групи пацијенткиња са умереном хипертензијом индукованом трудноћом, код којих је примењена терапија нифедипином, констатована је почетно сигнификантна разлика у параметрима брзине протока кроз умбиликалну артерију, у односу на контролну групу, која се одржавала током трећег триместра трудноће и након увођења наведеног лека, што јасно указује на изостанак утицаја нифедипина на редукцију праћених ултразвучних параметара и регулацију циркулације крви кроз умбиликалну артерију.
- Сигнификантна разлика у почетним, претерапијским вредностима индекса резистенције, пулсативног индекса и систолно-дијастолног односа, измереним у феталној средњој церебралној артерији трудница са благом хипертензијом

индукованом трудноћом, у односу на нормотензивне труднице, није констатована. Вредности наведених параметара се, у овом крвном суду и након увођења терапије метилдопом, током трећег гестацијског триместра нису значајније разликовале у односу на оне из контролне групе. Код трудница са хипертензијом индукованим трудноћом умеренијег степена, утврђена је значајна разлика у отпору протоку крви кроз феталну средњу церебралну артерију у односу на контролну групу, што је у корелацији са већ утврђеним васкуларним спазмом у умбиликалној артерији код пацијенткиња са наведеним патолошким стањем. Након увођења терапије нифедипином, почетна међугрупна сигнификантност разлике у вредностима ПИ, РИ и С/Д односа није се значајније мењала, што имплицира на то да параметри брзине протока крви у овом крвном суду нису битније подложни утицају испитиваног медикамента.

- Недеља гестације на порођају, телесна маса новорођенчади и АПГАР скор су, у групи пацијенткиња са умереном хипертензијом индукованом трудноћом, леченом нифедипином, били значајно нижи у односу на контролну групу, док значајнија разлика у поменутих исходима трудноће није била забележена између групе трудница са благом хипертензијом, лечене метилдопом и групе нормотензивних трудница. Инциденца царског реза је, у групама са хипертензијом индукованом трудноћом била већа, у односу на контролну групу, а сигнификантност у разлици је била забележена између групе трудница, лечене нифедипином и контролне групе. Степен хипертензивног поремећаја и тежина општег патофизиолошког стања корелирају са лошијим матернално-феталним исходима, а сам учинак наведених терапија остаје дискутабилан.
- Епилог вредности ултрасонографских параметара феталне биометрије (БПД, ХЦ, АБД, АЦ, ФЛ) код хипертензивних поремећаја у трудноћи корелира са степеном тежине поремећаја, који дефинитивно значајно утиче на развој свих делова тела и органа плода, али у почетку не подједнако, већ се првенствено одражава на абдомен и паренхималне органе у њему.
- Како компарацијом вредности параметара хемостазе (аРТТ, INR, фибриноген) и лабораторијских резултата (АСТ, АЛТ, алкална фосфатаза, мокраћна киселина, уреа, креатинин) нису утврђене међугрупно сигнификантне разлике ни у иницијалним, а ни каснијим анализама, њихова предиктивна вредност степена развоја и/или терапијског ефекта на регресију тежине гестацијске хипертензије нема значајнију конотацију.
- Изостанак сигнификантне значајности у разлици вредности серумског кортизола будућих мајки из праћених група, мерених унутар шест сати пре порођаја, указује на изостанак значајније разлике у припремном одговору мајке на наступајући порођајни стрес.
- Значајнија разлика у учесталости патолошких налаза ЕКГ-а, између праћених група, генерално није утврђена, сем у случају учесталијих тахикардија, детектованих у почетним прегледима код трудница са умереном хипертензијом индукованом трудноћом, које су, међутим, успешно регулисане адекватном терапијском комбинацијом.
- Утврђени пораст у вредностима укупног билирубина новорођенчади мајки које су боловале од умерене хипертензије индуковане трудноћом, медициране нифедипином, може се објаснити последицом веће учесталости рађања прематуруса у наведеној групи, у односу на контролну групу.
- Како је број испитаница лечених нитроглицерином био недовољан за адекватну анализу терапијске ефикасности наведеног лека, конкретни и поуздани закључци не могу се јасно донети. Међутим, сходно резултатима на ограниченом узорку, нитроглицерин остварује тенденцију позитивног утицаја на редукцију вредности тензије, пулсативног индекса, индекса резистенције и систолно-дијастолног односа

утерине и умбиликалне артерије, док са аспекта регулације поменутих параметра брзине протока крви кроз феталну средњу церебралну артерију, она изостаје.

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата др Марка Фолића под називом „**Поређење ефеката метилдопе, нифедипина и нитроглицерина на утероплацентарну и феталну хемодинамику код хипертензија индукованих трудноћом**“ сматра да је истраживање у оквиру тезе адекватно постављено и спроведено, да су резултати одговарајуће обрађени, а изведени закључци валидни.

Ова докторска дисертација представља оригинални научни допринос у доношењу одлуке о терапијском избору код хипертензија индукованих трудноћом, а тиме и редукцији развоја озбиљнијих последица и код будућих мајки и код плода.

Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација „**Поређење ефеката метилдопе, нифедипина и нитроглицерина на утероплацентарну и феталну хемодинамику код хипертензија индукованих трудноћом**“ кандидата др Марка Фолића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Мирјана Варјачић, председник**

Редовни професор за ужу научну област Гинекологија и акушерство,  
Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу

---

**Проф. др Слободан Јанковић, ментор**

Редовни професор за уже научне области  
Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација,  
Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу

---

**Доц. др Жељко Миковић, члан**

Доцент за ужу научну област Гинекологија и акушерство,  
Медицински факултет Универзитета у Београду

---

Крагујевац,

09.10.2009. године