

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
КРАГУЈЕВАЦ

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Датум: 30.05.19 |                  |
| Служба:         | Помоћ у Београду |
| 05              | 6923/2-2         |

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-274/16 од 09.04.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Маје Стојановић, под називом:

**„Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком“**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Проф. др Бранко Белеслин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. **Проф. др Марко Фолић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
4. **Проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
5. **Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

## **2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат др Маја Стојановић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

### **2.1. Кратка биографија кандидата**

Др Маја (Милорад) Стојановић, рођена је 14.07.1979. у Панчеву. Медицински факултет уписала у Београду школске 1998/99. године. Медицински факултет завршила у Београду 31.03.2005. године. Академску специјализацију из кардиологије уписала школске 2006/2007 године на Медицинском факултету у Београду. Завршни академски специјалистички рад одбранила 15.10.2010. године. У сталном радном односу. Специјализацију из интерне медицине завршила 12.10.2017.

### **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** „Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком“

**Предмет:** Одредити ниво појава тромботичких компликација код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком (drug-eluting стентови) у зависности од постојања шећерне болести. У складу са овим основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. Анализа учесталости појаве акутних, субакутних, удаљених и врло удаљених тромбоза у зависности од постојања шећерне болести код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком (drug-eluting стентови);
2. Анализа утицаја квалитета гликорегулације на појаву тромбозе стента;
3. Утврђивање инциденце значајних срчаних догађаја.

### **Хипотезе:**

1. Појава тромбозе стента код пацијената са стентовима прве генерације обложених леком најчесталија је код болесника који болују од шећерне болести;
2. Учесталост тромбозе стента је велика и код пацијента који болују од шећерне болести а имају задовољавајућу гликорегулацију.

### **2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат, др Маја Стојановић, је објавила рад у целини у часопису који је индексан у релевантним мађународним цитатним базама у складу са Статутом Факултета медицинских наука, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације:

**Stojanovic M, Cizmic M, Stajic Z.** Influence and importance of diabetes: The five-year outcomes in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Materia Medica*. 2017;33(1):1480-86.

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Примена стентова још увек има за последицу две потенцијално веома важне компликације, а то су тромбоза стента и рестеноза на месту уградње. Рестеноза је поновно сужавање артерија које може настати након интервентне ангиопластике или уградње стента, код око 40 - 50% болесника у периоду од 3 - 6 месеци од интервенције. Тромбоза стента је акутни исхемијски догађај ангиографски документован као Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) проток 0 или 1, тј. постојање тромба који лимитира проток у стентираним сегментима.

Постављање дијагнозе тромбозе стента је коронарографски или аутопсијски налаз.

### **2.5. Значај и циљ истраживања**

Основни циљ истраживања је одредити ниво појава тромботичких компликација код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком (drug-eluting стентови) у зависности од постојања шећерне болести. У складу са овим основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. анализа учесталости појаве акутних, субакутних, удаљених и врло удаљених тромбоза у зависности од постојања шећерне болести код пацијената код којих су имплантирани стентови прве генерације обложени леком (drug-eluting стентови);
2. анализа утицаја квалитета гликорегулације на појаву тромбозе стента;
3. утврђивање инциденце значајних срчаних догађаја.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Бројне досадашње студије испитивале су компликације везане за стентове са лековима DES – са растућим бројем интервенција у којима се користе сиролимус и паклитаксел, највероватније због антипролиферативног дејства ових лекова, може доћи до компликације перкутане коронарне интервенције које су доста специфичне за ову врсту стентова. Настаје такозвана некомплетна апозиција делова стента временом (одвајање дела стента од зида крвног суда, ствара могућност за тромбозу између стента и зида крвног суда), до стварања анеуризми артерије са проширењем лумена артерије за више од 1,2 пута у односу на референтни лумен, и до дилатације артерије (више од 1,2 пута од референтног дијаметра крвног суда).

Због мноштва компликација, посматране компликације, али и низ других, попут малпозиције, дислокације стента, и низа других, насивају се болестима стентова (stent disease)

Фактори који утичу на тромбозу стента се могу поделити у три групе, клинички фактори, фактори везани за карактеристике лезије и процедурални фактори. Од клиничких фактора старосна доб, шећерна болест и нестабилност коронарне болести вероватно највише утиче на појаву тромбозе. Карактеристике саме атеросклеротске лезије су такође веома значајне.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Студија је ретроспективна, клиничка, неинтервенционистичка са периодом праћења од пет година за појединачног пацијента.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Праћиће се сви консекутивни пацијенати на Институту за КВБ Дедиње код којих су уграђени стентови обложени леком, са сиролимусом (Cypher) и паклитакселом (Taxus), у периоду од пет година. Метод праћења: амбулантни прегледи, односно телефонски контакти са пацијентом.

### **2.7.3. Узорковање**

Иницијално ће у испитивању бити укључено 800 пацијената који ће бити подвргнути индексној перкутаној коронарној ангиопластици са имплантацијом стента обложеним паклитакселом или сиролимусом.

Квалитет гликорегулације биће одређен са вредности HbA1C, одредиће се и просечна вредност HbA1C у петогодишњем праћењу.

Подаци о пацијентима биће укључени у базу података формирану ради праћења клиничког стања пацијената. Њихови демографски, клинички, ангиографски подаци биће унети у индивидуалну листу клиничког праћења пацијента. Демографски подаци пацијената подразумеваће: идентификационе иницијале пацијената, адресу, контакт телефон, датум рођења, пол, име ординирајућег интравентног кардиолога. Клинички подаци о пацијентима биће подаци о кардијалним тегобама који представљају постојање или одсуство ангинозних тегоба, инфаркта миокарда, ре-коронарографију, ре-операцију, резултате теста оптерећења. Узеће се подаци о прописаној терапији са посебним акцентом на примену ацетил-салицилне киселине, тиенопиридинских антиагргационих лекова, и планирано време трајања терапије тиенопиридином, терапије статинима.

Телефонски интервју са пацијентима биће базиран на упитнику који садржи контакт податке о пацијенту, датум телефонског контакта, евалуацију ангинозних тегоба, евентуалну смрт пацијента, податке о наступању смрти, хоспитализацију због кардијалних разлога, инфаркт миокарда ког ће бити упућивани на неинвазивно тестирање постојања провокабилне исхемије, и у случају постојања исхемије, упућиваће се на коронарну ангиографију и следствену перкутану или хируршку реваскуларизацију миокарда или наставак медикаментозне терапије. Тромбоза стента се манифестује као акутни коронарни синдром, дијагноза тромбозе стента поставиће се коронарографским налазом., поновну перкутану коронарну интвенцију или хируршку

реваскуларизацију миокарда. Садржај упитника ће такође бити питања везана за све лекове које пацијент узима након интервенције, нарочито двојне антиагрегационе терапије, као и трајање терапије тиенопиридинским дериватима, и статинима. Пацијенти ће се позвати на амбулантни преглед на основу

#### **2.7.4. Варијабле**

Значајни, нежељени кардијални догађаји, MACE (major adverse cardiovascular events)-smrt, infarkt, TVR, TLR, су дефинисани на следећи начин. Смрт је дефинисана тако да се може бити кардијалног или некардијалног порекла. Смрт непознатог узрока евидентирана је као кардијалног порекла. Инфаркт миокарда означава некрозу срчаног мишића услед нагло настале оклузије коронарне артерије. На основу исхемијских промена у ЕКГ-у и/или пораста СК три пута изнад горње границе референтних вредности за лабораторију, пораста тропонина Т изнад горње границе референтних вредности коришћени су за дефиницију инфаркта миокарда. Све реинтервенције унутар стента имплантираног током индексне процедуре, као и 5мм проксимално или дистално од ивице имлантираног стента су класификоване као поновна реваскуларизација циљне лезије, TLR (target lesion revascularization). Друге перкутане коронарне интервенције на истом крвном суду ван дефинисане зоне су одређене као поновна реваскуларизација циљног крвног суда, TVR (target vessel revascularization). Праћени исход код пацијената у испитиваној групи била је и тромбоза стента према ARC (Academic Research Consortium) критеријумима.

Квалитет гликорегулације биће одређен са вредности HbA1C, одредиће се просечна вредност HbA1C у петогодишњем праћењу.

#### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Основна хипотеза наше студије наглашава да појава тромбозе стента је значајно већа код пацијената који болују од шећерне болести у односу на пацијенте без шећерне болести. Прелиминарна анализа података наших болесника показала је да се проценат болесника са дијабетесом креће око 20 % од укупног броја болесника.

За доказивање једнакости две групе (у смислу појаве тромбозе стента) примењен је тест пропорција (Non-inferiority/Superiority). За прорачун величине узорака коришћени су регистровани проценти тромбозе стента из горе наведене студије (28%:35%). Уз снагу студије од 80% и алфа грешку од 0,05 (Non-inferiority граница од 15%), и однос

недијабетичари/дијабетичари (15/1), добијено је да је за доказивање једнакости две групе неопходно најмање 496 болесника (465 без шећерне болести и 31 са шећерном болести).

### **2.7.6. Статистичка обрада података**

За приказивање података, уз опис испитиваних група користиће се мере дескриптивне статистике, и то:

- мере централне тенденције (аритметичка средина и меридијана)
- мере варијабилитета (интервал варијације и стандардна девијација) и
- релативни бројеви
- За анализу података користиће се параметарске и непараметарске методе инференцијалне статистике, у зависности од доказане расподеле података.
- За међусобно поређење испитиваних група користиће се методе за испитивање значајности разлике:
  - једнофакторска нумричка анализа варијансе (ANOVA)
  - студент-ов т тест
  - тест суме рангова (Mann-Whitney U test)
  - хи-квадрат тест

За утврђивање значаја утицаја појединих фактора на настанак тромбозе након одређеног периода од интервенције користиће се методе за испитивање значајности повезаности и то:

- униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа
- За утврђивање значајности утицаја појединих фактора на кардиолошки клинички исход током праћења користиће се такође метод за испитивање значајности повезаности:
  - Кокс-ов пропорциони регресиони хазардни модел.

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Појава тромбозе стента најчесталија је код болесника који болују од шећерне болести

Учесталост тромбозе стента је велика и код пацијента који болују од шећерне болести а имају задовољавајућу гликорегулацију (евентуално зависност од параметара гликорегулације)

Ниска инциденца значајних срчаних догађаја током праћења од пет година испитиване групе пацијената.

Познавање ових резултата може имати изузетно значајан терапијски и прогностички значај.

## **2.9. Оквирни садржај докторске дисертације**

Од овог истраживања се очекује одговор на питања која се тичу појаве тромбозе стента код пацијената који болују од шећерне болести. Резултати овог истраживања би могли да помогну у избору стратегије лечења што би отворило могућност индивидуализованијег и ефикаснијег приступа коронарној болести код болесника који болују од шећерне болести

## **3. Предлог ментора**

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др Виолета Ирић Чупић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

Доц. др Виолета Ирић Чупић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и 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 доц. др Виолете Ирић Чупић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Mladenović V, Zdravković V, Jović M, Vucić R, **Irić-Cupić V**, Rosić M. Influence of admission plasma glucose level on short- and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(4):291-5.



2. Koprivica Z, Djordjevic D, Vuletic M, Zivkovic V, Barudzic N, Andjelkovic N, Djuric D, **Iric-Cupic V**, Krkeljic J, Jakovljevic V. Von Willebrand factor and oxidative stress parameters in acute coronary syndromes. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;2011:918312.
3. Vucić R, Knezević S, Lazić Z, Andrejić O, Dincić D, **Irić-Cupić V**, Zdravković V. Elevation of troponin values in differential diagnosis of chest pain in view of pulmonary thromboembolism. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(10):913-6.
4. Davidovic G, **Iric-Cupic V**, Milanov S. Associated influence of hypertension and heart rate greater than 80 beats per minute on mortality rate in patients with anterior wall STEMI. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(5):358-66.
5. Simić I, **Irić-Ćupić V**, Vučić R, Petrović M, Mladenović V, Veselinović M, Ignjatović V, Vučković J. The subchronic effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine on oxidative stress in rat's brain. *Arch Biol Sci*. 2014;66(3):1075-81.
6. Ignjatovic V, Pavlovic S, Miloradovic V, Andjelkovic N, Davidovic G, Djurdjevic P, Stolic R, **Iric-Cupic V**, Simic I, Ignjatovic VD, Petrovic N, Smiljanic Z, Zdravkovic V, Simovic S, Jovanovic D, Nesic J. Influence of Different  $\beta$ -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(1):44-52.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална интерна медицина

#### 5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Проф. др Бранко Белеслин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. **Проф. др Марко Фолић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
4. **Проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;

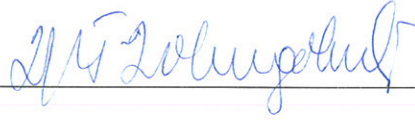
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада, кандидат др Маја Стојановић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Маје Стојановић, под новим називом: **„Утицај шећерне болести на појаву тромбозе стента код пацијената код којих су имплантирани коронарни стентови прве генерације обложени леком“**

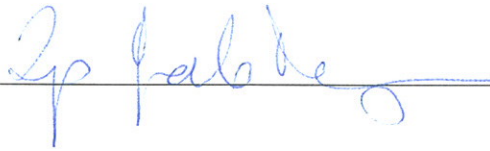
## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



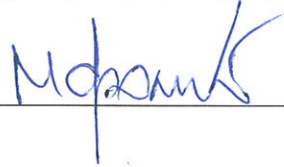
---

**Проф. др Бранко Белеслин**, ванредни професор Медицинског факултета  
Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



---

**Проф. др Марко Фолић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан



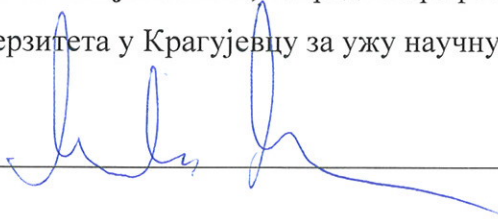
---

**Проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



---

**Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан



---

У Крагујевцу, 16.04.2019. године