

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број, 01-12209/3-7од 25.11.2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Немање Ђенића, под називом:

"ПРОЦЕНА КЛИНИЧКОГ ЗНАЧАЈА НЕДОВОЉНОГ ПРОТОКА КРВИ, ПОСЛЕ ПРИМАРНЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ, КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ЕЛЕВАЦИЈОМ ST СЕГМЕНТА"

Чланови комисије су:

1. проф. др Владимир Милорадовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. проф. др Никола Јагић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Радиологија, члан
3. проф. др Небојша Тасић, ванредни професор Медицинског факултета Увверзитета у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације:

Кандидат др Немања Ђенић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

др Немања Ђенић је рођен 22.11.1973 године Приједору, БиХ. Основну и средњу медицинску школу је завршио у Сарајеву. Медицински факултет у Београду је завршио 2000. године са просечном оценом 8,57. Специјалистички испит из Интерне медицине положио је 07. јуна 2005. године, одличном оценом. Од 2005. год. стално је запослен у Клиници за ургентну интерну медицину ВМА на радном месту интервентног кардиолога у одељењу за инвазивну кардиолошку дијагностику. Завршио је едукацију за инвазивну кардиолошку дијагностику у КЦС код проф. Миодрага Остојића 2006 и

2007. Године. Завршио је курс за РКИ у акутном инфаркту миокарда 2010. године у Швајцарској. Од 2007. године се активно бави перкутаним коронарним интервенцијама у Војномедицинској академији, са више од 500 интервенција на годишњем нивоу (519 процедура 2014 године, од чега 165 рРСИ процедура). 2010 године је положио усмени испит на докторским студијама на Медицинском факултету у Крагујевцу. По националности је Србин. До сада је активно учествовао у раду више конгреса и симпозијума у земљи и у иностранству, са више усмених предавања (ТОВИ – Венеција 2014 године, РСР- Париз 2015 године, BASICS – Београд последње две године). Члан је Српског Лекарског друштва, Српске Лекарске коморе и Удружења кардиолога Србије. Објавио је већи број радова који су публиковани у националним или страним часописима, зборницима у целини или у виду сажетака, а неки од њих су и саопштени на значајним скуповима у земљи и у иностранству. Аутор је и два поглавља у књигама. Говори, чита и пише енглески језик.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „ПРОЦЕНА КЛИНИЧКОГ ЗНАЧАЈА НЕДОВОЉНОГ ПРОТОКА КРВИ, ПОСЛЕ ПРИМАРНЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ, КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ЕЛЕВАЦИЈОМ ST СЕГМЕНТА“

Нулта хипотеза:

1. Карактеристике пацијената са акутним инфарктом миокарда са ST елевацијом који су успешно лечени перкутаном коронарном интервенцијом не утичу на недовољан проток кроз инфарктну артерију.
2. Изостанак резолуције ST сегмента на ЕКГ-у након 30-60 минута од реперфузије није бољи предиктор величине инфаркта и систолне функције леве коморе од ангиографске процене протока након перкутана коронарне ангиопластике.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату су објављено пет радова у целини за штампу у рецензираном часопису са СС/SCI листе, у једном је први аутор, у осталима коаутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

1. Nemanja Djenic, Boris Dzudovic, Radoslav Romanovic, Nenad Ratkovic, Zoran Jovic, Bosko Djukic, Marijan Spasic, Sinisa Stojkovic, Slobodan Obradovic. Iatrogenic Dissection of the Left Main Coronary Artery during Elective Diagnostic Procedures, Vojnosanit Pregl 2016; 73(3): 284–287. M23=3 бода

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Исхемијска болест срца (ИБС) последњих неколико деценија представља најчешћи узрок морбидитета и морталитета у развијеном свету. Иако је стопа морталитета од ИБС опала последњих четири деценија свуда у свету, она је и даље одговорна за

трећину свих смрти код болесника старијих од 35 година. Феномен недовољног протока јавља се према различитом ауторима у 11- па до 40% случајева код болесника са акутним инфарктом миокарда са ST елевацијом, који су лечени примарном перкутаном интервенцијом (рРСИ), са адекватном имплантацијом стента или више њих, али без адекватног протока у инфарктној артерији. Ови пацијенти у даљем току имају лошији исход и већу смртност, како током хоспитализације, тако и након отпуста. Није познато који фактори представљају предикторе за развој феномена недовољног протока. Сходно томе, потребно је идентификовати наведене факторе (демографске карактеристике, класичне факторе ризика, параметре саме интервенције), како би на време препознали пацијенте који су у највећем ризику. Етиопатогенеза феномена недовољног протока је мултифакторијална и подразумева, поред осталог, исхемијско време, дисталну емболизацију током саме процедуре, запаљенску етиологију и ослобађање цитокина, као и индивидуалну осетљивост. Локализација инфарктне артерије, ТИМИ проток пре интервенције, присуство срчане слабости на пријему, параметри функције леве коморе, јесу још део фактора за које нема довољно података, када је у питању повезаност са настанком феномена недовољног протока. Постоје подаци који несумњиво потврђују лошији краткорочни и дугорочни исход код ових пацијената, а наведи подаци су такође обухваћени нашом студијом.

2.5. Значај и циљ истраживања

Феномен недовољног протока јесте значајан фактор лошије прогнозе и исхода код болесника са акутним инфарктом са ST елевацијом, лечених примарном перкутаном интервенцијом. Препознање фактора који утичу на овај феномен, омогућава потенцијално другачији терапијски приступ код оваквих пацијената са циљем превенције оваквог нежељеног следа догађаја. Коначно смањење смртности, свакако је најзначајнији циљ ове студије.

Циљеви и хипотезе студије

А. Главни циљеви испитивања

- Утврдити демографске и клиничке карактеристике на пријему, као и познате факторе ризика за кардиоваскуларна оболења, код болесника са инфарктом миокарда са ST елевацијом код којих је урађена успешна перкутана коронарна ангиопластика на инфарктној артерији.
- Одредити ТИМИ-проток након перкутане коронарне интервенције и учесталост значајне резолуције ST сегмента (<50%) на ЕКГ запису, 30 – 60 минута након реперфузије.
- Утврдити повезаност карактеристика болесника на пријему са учесталошћу ТИМИ-протока и изостанка значајне резолуције ST сегмента.
- Утврдити и упоредити повезаност ТИМИ протока и резолуције ST сегмента са параметрима који означавају величину инфаркта – максимум СК-МВ максимум LDH, Selvesterov EKG скор.

- Утврдити и упоредити повезаност ТИМІ протока и резолуције ST сегмента са систолном функцијом леве коморе на отпусту болесника – ејекциона фракција леве коморе-ЕФ ЛК и индекс покретљивости зидова леве коморе – wall motion score index (WMSI).

В. Радне хипотезе испитивања

1. Карактеристике пацијената са акутним инфарктом миокарда са ST елевацијом који су успешно лечени перкутаном коронарном интервенцијом не утичу на недовољан проток кроз инфарктну артерију.

2. Изостанак резолуције ST сегмента на ЕКГ-у након 30-60 минута од реперфузије није бољи предиктор величине инфаркта и систолне функције леве коморе од ангиографске процене протока након перкутана коронарне ангиопластике.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Досадашња испитивања недвосмислено су потврдила прогностички значај феномена недовољног протока, као и лошији клинички исход код ових пацијената. Истраживањима је посебно праћена прогноза, као и велики нежељени догађаји, како током хоспитализације, тако и након отпуста пацијената. Према доступним подацима пацијенти су углавном груписани према општим критеријумима за настанак овог феномена, али нема упоредних података о значају појединачних критеријума за феномен недовољног протока, као и њиховог утицаја на прогнозу и лечење. Такође, није довољно познат утицај појединачних фактора којима се дефинише феномен недовољног протока и утицај на систолну функцију леве коморе, срчану слабост, као и величину инфаркта. Такође, нема јасних смерница у смислу клиничког поступања са овим пацијентима, односно потенцијално агресивнијем терапијском приступу. Клинички и студијски подаци потврђују да је феномен недовољног протока чест проблем у клиничкој пракси, да можда није довољно препознат, те да нови подаци и клиничка истраживања треба да помогну да се дефинишу пацијенти са посебно повишеним ризиком. У том смислу, корисно је дефинисати најважније критеријуме за развој феномена недовољног протока, те сходно томе дати смернице за приступ и лечење ових пацијената, па и смислу терапије пре примарне перкутане коронарне интервенције.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Клиничка ретроспективна и делом проспективна студија, обављена у ВМА, Клиника за ургентну интерну медицину у периоду од 2000-2015 године.

Метод рада:

За израду рада, ретроспективно-проспективном студијом су обхваћени пацијенти који су лечени у Клиници за ургентну интерну медицину ВМА, због акутног инфаркта

миокарда са ST елевацијом у периоду од 2000-те до краја септембра 2015 године. Укупан број пацијената у моменту започињања анализе је износио 607, али у обраду су ушли подаци само оних пацијената, који су лечени примарном перкутаном интервенцијом (рРКИ), који су имали комплетне податке за статистичку обраду, односно 491 пацијент.

Сви пацијенти су лечени према постојећим препорукама за лечење акутног инфаркта миокарда са ST елевацијом, издатим од стране Европског и Америчког Удружења Кардиолога (ESC-Cardio i ACC/AHA).

Након што су из базе елиминисани сви пацијенти, код којих су недостајали сви потребни подаци за даљу статистичку обраду, дошло се до укупног броја од 491 пацијената, за које су постојали сви потребни статистички подаци. Феномен неадекватног протока кроз инфарктну артерију или "no-reflow" феномен, сматран је да постоји, ако је TIMI проток на крају рРКИ био мањи од 3, или ако је дошло до изостанка резолуције ST сегмента за мање од 50%, 30-60 минута након завршетка рРКИ, у односу на ST елевацију у EKG запису, верификовану на пријему.

TIMI проток на крају рРКИ, одеђиван је проценом интервентног кардиолога, који је и обавио саму процедуру перкутаног лечења. Величина резолуције ST сегмента у EKG запису, процењивана је на основу EKG записа направљених на пријему и 30 и 60 минута након завршетка рРКИ.

Процена систолне дисфункције вршена је на основу ехокардиографског налаза у „Biplane“ моду (Симпсонова метода), одређивањем величине ејекционе фракције леве коморе (EF LK), на дан отпуста пацијента из клинике.

Такође је одређиван и индекс регионалне покретљивости зидова леве коморе - wall motion score index (WMSI) и мерена концентрација Б-тип натриуретског пептида у серуму (BNP).

Величина некрозе срчаног мишића, процењивана је мерењем максималне концентрације СК-МВ i LDH у серуму, као и израчунавањем модификованог Селвестровог скорa.

Снага студије и величина узорка

Обухваћени су пацијенти са инфарктом миокарда са ST елевацијом који су лечени у Клиници за ургентну интерну медицину ВМА, примарном перкутаном интервенцијом, у периоду од 2000-те године до краја септембра 2015 године.

Прорачун је сачињен за дихотомни исход, уз употребу хи-квадрат теста, са вредношћу алфа грешке од 0.05 и бета грешке 0.2 (последично, снага студије 80%). На овај начин, укупан узорак је утврђен на 143 испитаника.

За израчунавање снаге студије коришћен је софтвер G*Power3.

Потребна величина узорка за валидно извођење мултиваријантне регресионе анализе била би најмање 100 пацијената, односно за "stepwise model" према формули $40 \times m$ (где је m број вариабли у моделу). Овом студијом је обухваћено 491 пацијент из клиничке праксе што задовољава критеријуме репрезентативног узорка и одражава снагу студије. Сви пацијенти су лечени према постојећим препорукама за лечење акутног инфаркта миокарда са ST елевацијом, издатим од стране Европског Удружења Кардиолога.

Статистичка обрада података:

Значајност присуства и предиктивна вредност ових карактеристика на појаву феномена недовољног протока, процењивана је на основу униваријантне анализе и мултиваријантне регресионе анализе. У униваријантној анализи за непараметарске статистичке тестове коришћени су Хи-квадрат и Mann Witney U test, а Студентов Т тест као параметарски. Поменуте карактеристике пацијената процењиване су тако што су пацијенти прво посматрани када је критеријум за "no-reflow" феномен био TIMI проток, а потом поново процењивани када је критеријум био изостанак резолуције ST сегмента.

Дакле ради се о истој групи пацијената, који су прво посматрани кроз један критеријум за феномен недовољног протока "no reflow" - TIMI проток на крају примарне перкутане интервенције (рРКИ), а потом кроз други критеријум, присуство или одсуство значајне резолуције ST сегмента у EKG-у.

Након одређивања најугицајнијих карактеристика пацијента на пријему на појаву "no-reflow" феномена, приступило се и процени значаја предиктивне вредности, као и међусобном поређења два критеријума за "no-reflow" феномен у смислу настанка систолне дисфункције леве коморе, величине некрозе миокарда, настанка интрахоспиталне смрти, шестомесечне смртности и NYHA функционалне класе, након шест месеци.

Значајност параметара величине некрозе миокарда мерен је лабораторијски (кроз максималне вредности СК, СК-МВ, LDH, BNP), модификованим Селвестеровим скором, затим кроз клиничку слику у смислу развоја систолне дисфункције леве коморе и ултразвучним параметрима (ејекциона фракција ЛК, индекс регионалне покретљивости WMSI) и NYHA класификацијом, што је процењивано непараметарским статистичким тестовима (Mann Witney U и Хи-квадрат), а за сваки од поменута два критеријума за "no-reflow" феномен појединачно. Потом је линеарном регресијом и бинарном логистичком регресијом, процењена предиктивна вредност оба критеријума за настанак ова три исхода. Интрахоспитални морталитет и шестомесечни морталитет је процењиван Соx-овом регресијом. За обраду података, коришћен је програм SPSS верзија 20.0.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

1. Однос карактеристика пацијената са STEMI на пријему и настанка "no-reflow" феномена

На основу публикованих патофизиолошких модела за настанак "no-reflow" феномена који уључују, као доминантан фактор, оштећење микроваскуларне циркулације миокарда, очекује се да ће код старијих пацијената и оних са израженим факторима ризика за кардиоваскуларна оболења бити чешће присутни ангиографски или ЕКГ критеријуми за овај феномен. Такође се очекује и да ће дужина исхемије приказана кроз протекло време до реперфузије као и потпуна оклузија артерије (проток TIMI 0) на почетку рРКИ значајно утицати на веће присуство "no-reflow" феномена. Пацијенти који се презентују са извесним степеном акутне срчане слабости или пак кардиогеним шоком, вероватно ће такође имати чешће "no-reflow" феномен. Тако да се очекује да је већа Килип класа на пријему сигурно добар ако не и најбољи предиктор за настанак овог феномена.

Значај "no-reflow" феномена за развој систолне дисфункције леве коморе, величину некрозе миокарда и интрахоспиталну смрт

Извесно је да ће код пацијента са "no-reflow" феноменом, судећи према било којем од поменутих два критеријума, бити већи степен систолне дисфункције леве коморе, израженија некроза миокарда и учесталија интрахоспитална смрт у односу на пацијенте без овог поремећаја протока. Очекујемо да ће изаостанак резолуције ST-сегмента бити бољи предиктор ових "енд-поинт-а" у односу на проток TIMI<3 јер је ангиографска процена ипак непосредни и тренутни увид у поремећај реперфузије, а да се реперфузија боље прати током одређеног временског интервала након интервенције.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Дефинисање критеријума за феномен недовољног протока, као и карактеристике болесника на пријему, представљају параметре краткорочне и дугорочне прогнозе код пацијената са акутним инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента, лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом.

Појединачни критеријуми којима се феномен недовољног протока дефинише, као што је изостанак резолуције ST сегмента у ЕКГ-у 30-60 минута након реперфузије и ангиографска процена протока након перкутане коронарне ангиопластике, немају исти значај у смислу интрахоспиталних великих нежељених догађаја, као и прогнозе након отпуста из болнице, те је према наведеним критеријумима могуће прецизније предвидети интрахоспитални и шестомесечни ризик код ових болесника.

Одређене карактеристике на пријему код пацијената са STEMI, који су лечени помоћу рРКИ, значајно утичу на настанак "no-reflow" феномена. Бројни параметри дефинишу могући ризик од "no-reflow" феномена, укључујући анализу демографских карактеристика на пријему, анатомске параметре саме коронарне циркулације, техничке детаље процедуре, проток пре примарне перкутане коронарне интервенције, време до интервенције, као и клиничке карактеристике болесника на пријему, пре свега постојање срчане слабости.

Препознавање пацијената који имају већи ризик од настанка “no-reflow” феномена, а који је опет независтан предиктор лошијег исхода кроз већу некрозу миокарда, учесталију срчану слабост или чак интрахоспиталну смрт, олакшава доношење одлуке за интензивнији или чак агресивнији приступ лечењу оваквих пацијената.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже Проф. др Слободан Обрадовић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна медицина

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Клиничка интерна медицина - кардиологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. проф. др Владимир Милорадовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. проф. др Никола Јагић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан
3. проф. др Небојша Тасић, ванредни професор, Медицински факултетет Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Немање Ђенића, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да развије нов начин и приступу лечења пацијента са коронарном болешћу и дефинише пацијенте са нарочито повишеним ризиком.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Немање Ђенића, бити од великог научног и практичног значаја у смислу потенцијалног спречавања озбиљних последица код пацијената након перекутане коронарне интервенције и имплантације стента.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације др Немање Ђенића под називом „Процена клиничког значаја недовољног протока крви, после примарне перкутане интервенције, код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Владимир Милорадовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник

Проф. др Никола Јагић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан

Проф.др Небојша Тасић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, члан.

У Крагујевцу, 10.09.2016.