

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 30.08.2018			
Орг.јед.	Број	Прилог	Вредност
05	9223/1-1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-353/38 од 17.05.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Вељка Андрића** под називом:

“Утицај периферног кондиционирања на реперфузиону повреду после перкутане коронарне интервенције код пацијената са и без шећерне болести типа 2“

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

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник
2. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
3. **Проф. др Слободан Обрадовић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
4. **Проф. др Милоје Томашевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
5. **Доц. др Виолета Ирић-Ћупић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Вељко Андрић** 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

Вељко Андрић је рођен 22.10.1984. године у Новом Пазару, Република Србија. Основну школу “Сутјеска“ у Рашки завршио је 1999. године са одличним успехом, након чега уписује средњу школу „Гимназија Рашка“ природно математички смер. Средњу школу завршава 2003. године са одличним успехом. Исте 2003. године уписује Медицински факултет у Београду. Факултет завршава 2009. године. Докторске академске студије из изборног подручја Клиничка и експериментална интерна медицина, област кардиологија уписује 2010. године на Медицинском факултету у Крагујевцу. Од 2012. године запошљен је у Дому здравља „Рашка“. У наведеној установи добија специјализацију из Интерне медицине 2016. године. Тренутно се налази на обављању наведених специјалистичких и докторских студија.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Утицај периферног кондиционирања на реперфузиону повреду после перкутане коронарне интервенције код пацијената са и без шећерне болести типа 2“

Предмет: Испитивање ефеката периферног кондиционирања на промене у миокарду настале услед реперфузије код пацијената са и без шећерне болести тип 2 који су подвргнути перкутаној коронарној интервенцији.

Хипотезе:

1. Ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања је значајно већи од самосталног ефекта бисопролола код болесника са инфарктом миокарда (STEMI) који немају шећерну болест типа 2.

2. Ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања је значајно већи од самосталног ефекта бисопролола код болесника са инфарктом миокарда (STEMI) и који имају шећерну болест типа 2.
3. Ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања на исхемиско-реперфузиону повреду код пацијената са инфарктом микарда (STEMI) који имају шећерну болест типа 2, се значајно разликује од ефекта бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања на исхемиско-реперфузиону повреду код пацијената са инфарктом миокарда који немају шећерну болест типа 2 .

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Вељко Андрић, је објавио 1 рад у целини у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

Andrić V, Simović S, Ćatović S, Davidović G. Carney syndrome: to be or not to be. *Acta Endocrinologica (Buc)* 2017; 13 (3): 376-377.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Бета блокатори су група лекова који блокирају бета-1, бета-2 или и бета-1 и бета-2 рецепторе. Постоји и посебна група бета блокатора који уз бета рецепторе блокирају и алфа рецепторе. Постоји огроман број студија који показује позитиван ефекат бета блокатора на заштиту миокарда код пацијената са инфарктом миокарда, из тог разлога ови лекови се рутински уводе у редовну терапију, осим код оних пацијената који имају контраиндикације. У једном делу наше студије се говори о пацијентима који имају шећерну болест типа 2 тако да је у нашу студију као представник бета блокатора укључен бисопролол из разлога што не доводи до хипогликемије код пацијената који имају шећерну болест типа 2 и не утиче значајно на липидни профил. Повреда срчаног мишића која настаје накнадно после постизања реперфузије исхемијом захваћеног миокарда назива се реперфузиона повреда. Као кључну улогу у реперфузионој повреди има повећање продукције слободних радикала, кисеоничних реактивних група, што превазилази капацитет антиоксидативне заштите. Антиоксидативну заштиту чине

ензимска (супер-оксид дизмутаза (SOD), каталаза, глутатион пероксидаза и др.) и неензимска компонента (витамин Е, аскоробинска киселина, глутатион и др.). Када слободни радикали, реактивне кисеоничне групе превазиђу капацитет антиоксидативне заштите долази до оксидационог стреса. Овако форсирана оксидација изазива оштећење структурних и функционалних ћелијских елемената.

Продубљено оштећење миокарда реперфузионом повредом може довести до појаве новонасталих аритмија, „*no reflow*” феномена и једне опште дисфункције реперфундованог дела миокарда.

Удаљено кондиционирање је процес када периоди вештачки изазване краткотрајне исхемије на једном преиферном делу васкуларног система допринесу генералној заштити удаљених ткива и органа од реперфузионе повреде.

2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду чињеницу да се број оболелих од дијабетеса, како у свету, тако и нашој земљи, рапидно повећава, а самим тим и број компликација ове болести, при чему у најзначајније спада инфаркт миокарда, испитивање поступака који могу да смање mortalitet и инвалидитет пацијената са инфарктом миокарда је од огромног значаја.

Општи циљ истраживања је поређење ефеката бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања на исхемиско-реперфузиону повреду код пацијената са инфарктом миокарда који немају шећерну болест типа 2 са ефектом бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања на исхемиско-реперфузиону повреду код пацијената са инфарктом миокарда који имају шећерну болест типа 2. На основу општег циља истраживања постављени су специфични циљеви:

1. Испитати ефекат бисопролола на исхемиско-реперфузиону повреду код болесника са инфарктом миокарда (STEMI) код којих није примењено удаљено кондиционирање, и који немају шећерну болест типа 2.
2. Испитати ефекат бисопролола на исхемиско-реперфузиону повреду код болесника са инфарктом миокарда (STEMI) код којих је примењено удаљено кондиционирање и који немају шећерну болест типа 2.

3. Испитати ефекат бисопролола на исхемиско-реперфузиону повреду код болесника са инфарктом миокарда (STEMI) код којих није примењено удаљено кондиционирање и који имају шећерну болест типа 2.
4. Испитати ефекат бисопролола на исхемиско-реперфузиону повреду код болесника са инфарктом миокарда (STEMI) код којих је примењено удаљено кондиционирање и који имају шећерну болест типа 2.
5. Упоредити ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања са самосталним ефектом бисопролола код болесника са инфарктом миокарда који немају шећерну болест.
6. Упоредити ефекат бисопролола и удаљеног пре- и посткондиционирања са самосталним ефектом бисопролола код болесника са инфарктом миокарда који имају шећерну болест.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Фокус истраживања кардиопротективног утицаја удаљеног кондиционирања у почетку је био код кардиохируршких пацијената (*by-pass*), међутим резултати су били неутрални, касније истраживања су вршена код испитаника који су подвргнути кардиохируршком решавању исхемије. И поред великог броја доказа на различитим експерименталним моделима код којих су краткотрајне епизоде удаљеног процеса краткотрајне исхемије и реперфузије допринеле кардиопротективном ефекту, мали број клиничких студија је анализирао утицај наведене процедуре код пацијената који се упућују на PCI процедуру. Смањење величине инфаркта, морталитета и ре-хоспитализација доказана је код пацијената са STEMI клиничком манифестацијом код којих је вршено удаљено кондиционирање са четири наизменична циклуса инфлације и дефлације манжетне за крвни притисак.

Заједнички ефекат пре- и посткондиционирања и бисопролола код болесника са акутним инфарктом миокарда до сада није диференциран и понаособ испитиван за болеснике који болују од шећерне болести типа 2 као и њихова компарација са болесницима са инфарктом миокарда који не болују од шећерне болести типа 2, и поред тога што је магнетном резонанцом доказан тежи ефекат исхемиско реперфузионе повреде.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Проспективно рандомизирана клиничка експериментална студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Испитаници који ће бити укључени у ово истраживање биће примљени у Коронарну јединицу, Клинике за кардиологију, Клиничког центра Крагујевац, са дијагнозом акутног инфаркта миокарда (STEMI) који болују или не болују од шећерне болести типа 2. Старост пацијената ће бити између 18 и 80 година, мушког или женског пола. Број болесника ће бити 160 и биће класификовани у узорке у зависности од примењеног третмана бисопрололом и примене удаљеног пре- и посткондиционирања, као и у зависности да ли поред инфаркта миокарда болују од шећерне болести типа 2.

1. Група од 40 болесника са инфарктом миокарда (STEMI) који ће користити бисопролол и који немају шећерну болест типа 2.
2. Група од 40 болесника са инфарктом миокарда (STEMI) који ће користити бисопролол који имају шећерну болест типа 2.
3. Група од 40 болесника са инфарктом миокарда (STEMI) који ће користити бисопролол, код којих ће бити примењено удаљено пре и пост кондиционирање и који немају шећерну болест тип 2.
4. Група од 40 болесника са инфарктом миокарда (STEMI) који ће користити бисопролол, код којих ће бити примењено удаљено пре и пост кондиционирање и који имају шећерну болест типа 2.

2.7.3. Узорковање

Испитаници ће бити изабрани од свих болесника који буду хоспитализовани на Клиници за кардиологију, Клиничког Центра Крагујевац у зависности да ли испуњавају укључујуће или искључујуће критеријуме. Сви ће бити прегледани од стране истраживача и у случају непостојања једног или више искључујућих или постојања свих укључујућих критеријума биће укључени у студију.

Укључујући критеријуми су:

1) болесници са дијагнозом акутног инфаркта миокарда предњег или предње-латералног зида са STEMI клиничком презентацијом, и који су ушли у процедуру за инвазивно лечење по PCI поступку и који небољују од шећерне болести или болују од шећерне болести тип 2; 2) болесници који су ушли у PCI процедуру у временском оквиру до 12 часова од настанка симптома под условом да је пролазак коронарном жицом извршен најкасније 120 минута од успостављања дијагнозе STEMI инфаркта миокарда; 3) на пријемном ЕКГ-у у два или више одвода са ST елевацијом $\geq 2,5$ mm код мушкараца млађих од 40 година, ≥ 2 mm код мушкараца старости 40 и више година или $\geq 1,5$ mm код жена у одводима V2-V3 и/или ≥ 1 mm у осталим; 4) да је болесник пре и после PCI интервенције користио бисопролол, 5) да је евиденцијом претходне медицинске документације установљено да се ради о првом STEMI инфаркту или о STEMI реинфаркту миокарда; 6) вредност TIMI протока у инфарктној регији 0 или 1.

Искључујући критеријуми су:

1) Болесници који немају дијагнозу акутног инфаркта предњег или предње-латералног зида миокарда са STEMI клиничком презентацијом, или који имају наведену дијагнозу али нису ушли у процедуру за инвазивно лечење по PCI поступку; 2) болесници који излазе ван временског оквира од 12 часова од почетка симптома до PCI процедуре и код којих није омогућено пролажење коронарном жицом максимално 120 минута после успостављања дијагнозе; 3) блок леве гране Хисовог снопа на пријемном ЕКГ налазу осим у случају присуства конкордантне ST елевације ≥ 1 mm у одводима са позитивним QRS комплексом, конкордантне ST депресије ≥ 1 mm у одводима V1-V3 и дисконкордантна ST елевација ≥ 5 mm у одводима са негативним QRS комплексом; 4) блок десне гране; 5) декомпензована срчана инсуфицијенција; 6) кардиогени шок или хемодинамска нестабилност; 7) куплит лезије на левој коронарној артерији, високе, проксималне лезије леве десцендентне артерије или дифузна атеросклеротска болест срца која захтева кардиохируршко лечење; 8) болесници који су третирани тромболитичком терапијом пре PCI процедуре; 9) болесници са следећим типовима инфаркта (према трећој универзалној дефиницији инфаркта миокарда): а) тип 2 инфаркта миокарда (код ових пацијената оштећење миокарда није узроковано атеросклеротском болешћу срца, већ болестима које нарушавају однос потребе и потрошње кисеоника), б) болесници са типом 4а инфаркта

миокарда (то је перипроцедуални инфаркт миокарда где се бележи повећање тропонина за више од 5 пута након PCI процедуре, у односу на пријемне вредности тропонина) и в) испитаници са 4б инфарктом миокарда (болесници са тромбозом стента); 10) пацијенти који болују од неке друге болести код које се не очекује животни век дужи од једне године од почетка истраживања; 11) кардиохируршко решавање исхемије пре почетка истраживања; 12) трудноћа; 13) болесници који одбију да потпишу информисани пристанак; 14) болесници код којих се не очекује да ће испоштовати протокол истраживања и 15) болесници код којих, због болести и/или деформитета не може бити примењена процедура инфлације/деинфлације манжетне крвног притиска на надлактици. Изабрани испитаници који и током истраживања не испуњавају све укључујуће факторе и који имају барем један искључујући фактор биће искључени из даљег истраживања. На исход истраживања испитиваних група могу утицати и друге варијабле, фактори ризика, коморбидитети. Из тог разлога биће извршена рандомизација методом стратификоване рандомизације у циљу успостављања равнотеже између коморбидитета, фактора ризика и других варијабли. Стратуми ће бити следећи: 1) пол (мушки и женски); 2) године (≤ 40 година), 41-64 године и ≥ 65 година); 3) пушење цигарета (да, не, на терапији); 4) хиперлипидемија (да, не, на терапији); да ли болују од шећерне болести или не; 5) обимност исхемиске болести срца (једносудовна, двосудовна и мултисудовна); 6) место кулприт лезије.

Протокол истраживања :

Хронологија протокола ће бити следећа:

- 1) Посматрање пацијента кроз искључујуће и укључујуће факторе.
- 2) Обављање комплетног клиничког прегледа пацијента уз основне податке (колико је стар пацијент, ког је пола, да ли од раније болује од срчаних болести и којих, да ли болује од неких других обољења, шећерна болест, повишене масноће у крви, повишен крвни притисак), када је почео бол и колико је трајао, да ли се негде ширио, пушачки статус, BMI kg/m^2 , предходна терапија коју је болесник узимао, подаци о тромболитичкој терапији пре хоспитализације, мерење сатурације кисеоником као и систолног и дијастолног притиска, снимање ЕКГ-а уз читавање

(срчана фреквенца, ритам, величина ST елевације и/или ST депресије, негативан T талас, блок гране Хисовог снопа (десни или леви). Израда лабораториских анализа: липидограм (укупни холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди), маркери инфламације (леукоцити са леукоцитарном формулом, фибриноген, CRP), еритроцити, хемоглобин, тромбоцити, уреа, креатинин, гликемија, јонограм (натријум, калијум, калцијум и магнезијум), и хепатограм (AST и ALT), кардиотропни ензими (СК-МВ и тропонин I) који се рутински узимају код сваког пацијента који има акутни инфаркт миокарда.

После клиничке обраде пацијената, а ради процене упућивања на PCI процедуру, пацијенти ће се стратификовати према GRACE-скор (где се описују године, срчана фреквенца на пријему, вредности систолног крвног притиска на пријему, вредност креатинина, присуство кардиак ареста на пријему, присуство девијације ST сегмента, вредности кардиотропних ензима, знаке и симптоме срчане слабости. Уколико болесник са STEMI-јем има GRACE скор ≥ 140 , биће упућен на PCI процедуру, док болесници са GRACE скором < 140 ће бити искључени из даљег истраживања због постојања искључујућих критеријума.

- 3) Следећи корак је попуњавање упитника о квалитету живота (такозвани HeartQoL који има за циљ процену утицаја кардиолошких интервенција на квалитет живота болесника), потом ће им бити рађена ехокардиографија, процена ејекционе фракције ("biplane", метода), испитивање евентуалног поремећаја контрактилности и кинетике кроз скоринг систем поремећаја кинетике, енд-дијастолни и енд-систолни дијаметри, дијаметар задњег зида и септума, протоци над ушћима, величина аорте, величина леве преткоморе, десне коморе и пулмоналне артерије.
- 4) Пацијенти који задовољавају критеријуме истраживања и код којих је GRACE скор ≥ 140), упутиће се у ангиосалу, Клинике за кардиологију, Клиничког центра Крагујевац, ради даље коронарографије, а потом и спровођења PCI процедуре. Следећи корак је приступање експерименталном делу истраживања према рандомизацији. Овај део се изводи као инфлација и дефлација манжетне за крвни притисак на брахијалној регији и то по 4 циклуса од по 5 минута (5 минута инфлације и пет минута дефлације). Пре почетка инфлације/дефлације биће одређена величина манжетне која ће се користити при мерењу и на основу

измереног обима надлактице. Одређивање величине манжетне се врши према препорукама Америчког Удружења за срце по следећим правилима:

- за надлактице обима од 22 cm до 26 cm, биће коришћена манжетна величине 12 × 22 cm
- за надлактице обима од 27 cm до 34 cm, биће коришћена манжетна величине 16 × 30 cm,
- за надлактице обима од 35 cm до 44 cm, биће коришћена манжетна величине 16 × 36 cm,
- за надлактице обима од 45 cm до 52 cm, биће коришћена манжетна величине 16 × 42 cm.

- 5) Поступак инфлације се састоји у постизању вредности крвног притиска у манжетни, на надлактици у пределу брахијалне артерије за 20 mmHg веће од систолног крвног притиска, затим следи поступак дефлације који се састоји у потпуном испумпавању манжетне на вредности ниже од дијастолног крвног притиска. При инфлацији се зауставља крвоток у брахијалној артерији, а при дефлацији крвоток ће бити уредно омогућен. Ова метода ће бити рађена сат времена пре коронарографије и PCI интервенције и то код болесника који припадају групама где се ради пре- и посткондиционирање. Након коронарографије и PCI процедуре поново ће бити испитани укључујући и искључујући критеријуми, пацијенти који немају све укључујуће и код којих има бар један или више искључујућих фактора биће искључени из истраживања. PCI процедура ће бити урађена према стандардним техникама. Одмах након успостављања миокардне реперфузије биће изведен поступак удаљеног кондиционирања и то у 4 циклуса по 5 минута инфлације /дефлације. По завршетку PCI процедуре вршиће се процена ТМ1 скорa и миокардног *blush* скоринг система. Пацијенти ће бити праћени путем мониторинга током читаве PCI процедуре ради регистровања реперфузионих поремећаја ритма (брадикардија, брадиаритмиски поремећаји ритма, коморске тахикардије, коморске фибрилације или убрзаног идиовентрикуларног ритма одмах након реперфузије).
- 6) По завршеној PCI процедури пацијенти ће се вратити у Коронарну јединицу, Клинике за кардиологију. Затим се приступа понављању лабораториских анализа

кардиотропних ензима (СК-МВ) и тропонин I). Ове лабораториске претраге ће се понављати 24 часа и 48 часова након PCI процедуре за СК-МВ и тропонин I и додатак од 72 часа након PCI процедуре за СК-МВ.

- 7) Ехокардиографија испитаника биће поновљена 6-24 часа после PCI процедуре.
- 8) По завршеном хоспиталном лечењу, из историје пацијента ће бити прикупљени подаци о терапији коју је болесник добио током хоспитализације, број значајних (50%) стеноза на коронарним крвним судовима, локализација стенозе на коронарним крвним судовима, доминација коронарних крвних судова, број третираних стеноза и тип стентова и дужина хоспиталног лечеља (у јединици интезивне неге, у коронарној и посткоронарној јединици).
- 9) Праћење пацијената ће се вршити у временским интервалима од месец дана након PCI процедуре, шест месеци након PCI процедуре и годину дана након PCI процедуре. За наведене студиске посете дозвољено време одступања је 5 дана. При посети испитаници ће попуњавати упитник о квалитету живота, биће узимани подаци о терапији, као могућим новим кардиоваскуларним догађајима или хетероanamнестички о смртном исходу. Пацијент при посети треба да донесе што скорије резултате вредности лабораториских параметара липидограм (укупни холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди), маркери инфламације (леукоцити са леукоцитарном формулом, фибриноген, CRP), еритроцити, хемоглобин, тромбоцити, уреа, креатинин, гликемија, јонограм (натријум, калијум, калцијум и магнезијум), и хепатограм (AST и ALT). Потом ће болесницима бити урађен дванаестоканални ЕКГ, измерен систолни и дијастолни притисак и биће урађена ехокардиографија са свим поменутиим мерењима.
- 10) После свих завршених корака пацијент завршава учешће у студији.

2.7.4. Варијабле

У овом истраживању ефекти бисопролола и пре- и посткондиционирања на исхемиско реперфузиону повреду код болесника који болују или не болују од шећерне болести ће бити испитивани кроз четири димензије:

1. Електрокардиографска димензија ,у којој ће бити праћено:

- Перзистирање елевације СТ сегмента 30 минута након реперфузије, као индикатора постојања реперфузионе повреде, у односу на пријемни ЕКГ.
- Појаву реперфузних аритмија (брадикардија, брадиаритмских поремећаја ритма, коморске тахикардије, коморске фибрилације или убрзаног идивентрикуларног ритма одмах након реперфузије) као индикатора постојања реперфузионе повреде.
- Наведене промене биће праћене месец дана, шест месеци, и годину дана након PCI процедуре.

2. Ангиографска димензија,

подразумеваће појаву „*no-reflow*” феномена, то је одсуство или лоша миокардна перфузија изражена кроз TIMI проток (означава величину протока дистално од куплит лезије) и миокардни скоринг систем, који означава величину перфузије микроциркулације, где ознака 0 - означава одсуство или минималну перфузију крвног суда дистално од куплит лезије, без густине контраста, ознака 1 - означава присуство минималног контраста или непотпуног клиренса током три срчана циклуса и ознака 3 - нормално присуство контраста, као и код неинфаркте артерије са нормалним уласком и нормалним клиренсом током три срчана циклуса одмах након перфузије као индикатора исхемиско реперфузионе повреде.

3. Маркерска димензија,

праћење кардиоспецифичних маркера (СК-МВ и срчани тропонин I) на пријему, одмах након PCI процедуре, 24, 48 и 72 сата (за СК-МВ) након PCI процедуре.

4. Ехокардиографска димензија,

подразумева процену миокардне функције преко ејекционе фракције леве коморе (“*biplane*,” метода) и присуства регионалних глобалних поремећаја кинетике леве и десне коморе (кроз скоринг систем поремећаја кинетике (20), са ознакама 1-4 , где ознака 1- означава нормалну кинетику, 2 - хипокинезију, 3 - акинезију и 4 - дискинезију). Наведене процене ће бити вршене на пријему и након PCI процедуре, месец дана након PCI процедуре, шест месеци и годину дана након PCI процедуре.

Независне варијабле овог истраживања биће примена удаљеног пре – и посткондиционирања, примена бисопролола (у другу групу спадају пацијенти који су користили бисопролол и пре и после PCI као и пацијенти који су користили бисопролол само после PCI интервенције) и да ли болују од шећерне болести типа 2).

Зависне варијабле ће бити :

- Величина ST елевације на пријему, након PCI процедуре, као и проценат резолуције ST сегмента,
- Појава реперфузионих поремећаја ритма, коморске тахикардије, коморске фибрилације или убрзаног идиовентрикуларног ритма одмах након реперфузије),
- TIMI проток и миокардни *blush* скоринг систем,
- Концентрација СК-МВ-а и срчаног тропонина I на пријему, одмах након PCI процедуре, 24, 48 и 72 часа (за СК-МВ) након PCI процедуре,
- Вредности ејекционе фракције леве коморе (одређивање “biplane,, методи) и скоринг система поремећаја кинетике на пријему одмах након PCI процедуре.

Остале варијабле које ће бити праћене у овом истраживању биће:

- На пријему: демографски подаци (пол, старост), присуство коморбидитета и фактора ризика (пушење, херидитет за кардиоваскуларне болести и тд.) за кардиоваскуларне болести, време од настанка бола у грудима до пријема, кардиоваскуларна обољења од раније у историји обољења, систолни и дијастолни притисак на пријему, срчана фреквенца и ритам на пријему, локација ST елевације, присуство/одсуство поремећаја ритма на пријему, локација ST елевације, присуство/одсуство поремећаја ритма, сатурација кисеоником на пријему.
- Лабораториски параметри: липидограм (укупни холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди), маркери инфламације (леукоцити са леукоцитарном формулом, фибриноген, CRP), еритроцити, хемоглобин, тромбоцити, уреа, креатинин, гликемија, јонограм (натријум, калијум, калцијум

и магнезијум), и хепатограм (AST и ALT) и то на дан пријема, месец дана, шест месеци и годину дана након PCI процедуре.

- Коронаграфске варијабле: време од почетка бола у грудима до PCI процедуре, број значајних (> 50%) стеноза на коронарним крвним судовима, доминација коронарних крвних судова, број третираних стеноза и типа стентова.
- Дужина хоспиталног лечења (у јединици интензивне неге- Коронарне јединице и посткоронарне јединице).
- Квалитет живота на дан пријема, месец дана и годину дана након PCI процедуре (овај део се испитује преко упитника *HeartQol*, а који има два дела емоционални аспект и физички, који се процењује кроз 14 питања са могућим одговорима “не”, “мало”, “прилично” и “изузетно”).

Одређивање ВМІ: Овај параметар се одређује по следећој формули: телесна тежина/телесна висина (m)². Горња граница референтних вредности 24,9. Вредност од 25-29,9 означава гојазност првог степена, средње тешка 30-40 и екстремна гојазност ако је вредност ВМІ преко 40.

Ехокардиографско испитивање ће се изводити на апарату VIVID 7.

Одређивање креатин киназе – МВ (СК-МВ): овде ће се користити ензимски имуноинхибициони тест на Olympus анализаторима (у централној лабораторији КЦ Крагујевац се користи Olympus СК-МВ OSR6153 месм). Принцип теста подразумева низ реакција којима се добија и б. фосфоглуколат. Брзина повећања апсорпције на 340 nm због формирања NADPH је директно пропорционалан активности СК-МВ у узорку.

Одређивање срчаног тропонина I (сТnI): Овде ће се користити имуноесеј сендвич технике са финалном флуоросцентном детекцијом (ELFA технике) (Централна лабораторија КЦ Крагујевац). Као субстрат се користи 4 Methyl-umeliferyl phosphate. Интезитет флуоросценције је пропорционалан концентрацији у узорку.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Имајући у виду да се СК-МВ одређује за групе испитаника са инфарктом миокарда код којих је примењен само бисопролол и комбинација бисопролола и периферног кондиционирања болесника који болују или не болују од шећерне болести типа 2 за статистичку обраду података користиће се тест независних узорака.

За обраду података СК-МВ између наведених група, применом двоструког теста независних узорака, уз вероватноћу да ће се направити грешка типа I ($\alpha=0,05$), минимална снага студије од 80% за међусобно једнаке групе по броју испитаника, величину ефекта од $d=0,67$ (вредности за групу која је користила само бета блокаторе СК-МВ=7222±3021 и групу која је користила комбинацију бета блокатора и периферног кондиционирања СК-МВ=5138±3187, добија се минимална величина узорка од 36 испитаника по групи, односно 144 испитаника укупно.

На основу прорачуна добили смо да је минималан број испитаника по групама 36, имајући у виду да постоје четири групе усвајам укупан број испитаника 160, односно 40 испитаника по групи.

2.7.6. Статистичка обрада података

Подаци ће бити обрађени у програму IBM SPSS statistic 20. Резултати ће бити приказани табеларно и графички. Све непрекидне променљиве ће бити представљене дескриптивно помоћу средње вредности и стандардног одступања најмање и највеће вредности. Категориске променљиве ће бити представљене преко апсолутне и релативне учесталости. За графички приказ односа средњих вредности по наведеним групама користиће се стубичасти графикон. За графички приказ медијана по групама користиће се кутијаста графикони. За графички приказ учесталости испитаника по групама користиће се кружни графикони.

За анализу података користиће се параметарски и непараметарски тестови у зависности од тога да ли подаци прате нормалну расподелу. За оцену нормалности расподеле користиће Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тест у зависности од броја испитаника по групама.

За анализу параметара током времена (24 часа, 48 часа, 72 часа, месец дана, шест месеци и годину дана по PCI интервенцији), користи се T тест упоредних узорака или Wilcoxon-ов тест за утврђивање статистички значајне разлике између два тренутка времена односно једнофакторски ANOVA поновљених мерења или Friedman-ов тест за утврђивање статистички значајне разлике између више од два тренутка мерења. За анализу параметара између група користи се T-тест независних узорака или Mann-Whitney

тест за утврђивање статистички значајне разлике између две групе, односно једнофакторска ANOVA различитих група или Kruskal-Wallis тест за више од две групе.

За одређивање јачине односа између две непрекидне променљиве користи се метод корелације и регресије. За графички приказ односа две непрекидне променљиве користи се дијаграм растурања.

Резултати ће се сматрати статистички значајним уколико је Р вредност мања од 0,05.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

У овој студији очекујемо смањење ефекта исхемиско-реперфузионе повреде код болесника са инфарктом миокарда (STEMI) који болују или не болују од шећерне болести типа 2, који ће бити третирани бисопрололом као и смањење ефекта исхемиско реперфузионе повреде код болесника који болују или не болују од шећерне болести типа 2, који ће бити истовремено третирани и бисопрололом и периферним пре- и посткондиционирањем.

Очекујемо статистички значајну разлику позитивног ефекта бисопролола на исхемиско реперфузиону повреду у односу на истовремену примену бисопролола и периферног пре- и посткондиционирања како код болесника који болују од шећерне болести типа 2 тако код болесника који немају шећерну болест типа 2. Такође очекујемо статистички значајну разлику примене бисопролола код болесника са клиничком манифестацијом инфаркта миокарда (STEMI) који истовремено имају шећерну болест типа 2 у односу на болеснике са инфарктом миокарда (STEMI) који истовремено немају шећерну болест типа 2, као и статистички значајну разлику између заједничке примене бисопролола и периферног кондиционирања болесника са шећерном болести типа 2, у односу на болеснике без шећерне болести типа 2.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Позитивним резултатима овог истраживања би смо директно иницирали могућност истовремене употребе бисопролола и кондиционирања у циљу постизања што бољег тераписког ефекта у лечењу инфаркта миокарда (STEMI) код пацијената са или без шећерне болести типа 2. Дobili бисмо одговор на питање о заједничком утицају

кондиционирања и бисопролола на инфаркт миокарда који до сада није истраживан понаособ за болеснике у зависности да ли имају или немају шећерну болест типа 2. Отвара се могућност различитог ефекта код болесника са и без шећерне болести типа 2 што би такође навело на размишљање о различитој имплементацији периферног кондиционирања.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

Проф. др Горан Давидовић 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 проф. др Горана Давидовића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Kedev S, **Davidovic G**, Zdravkovic M, Miličić D, Dilic M, Manfrini O, Koller A, Badimon L. Delayed Care and Mortality Among Women and Men With Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(8). pii: e005968.
2. Ilić I, Stanković I, Jančićević A, Kušić J, Vidaković R, Otašević P, Andrić V, Poznanović S, Petrović I, Burazor I, Ristić A, Ilić S, Benc D, **Davidović G**, Stojković G, Putniković B, Nešković AN. The effects of implementation of guideline-directed medical therapy on relief of angina in patients with stable coronary artery disease in Serbia. *Srp Arh Celok Lek.* 2016; 144(11-12): 590-6.
3. **Davidović G**, Simović S, Mitrović S, Irić-Ćupić V, Miloradović V. Fulminant myocarditis as a primary manifestation of H1N1 infection: A first reported case from Serbia. *Hellenic J Cardiol.* 2016; 57(3): 181-184.

4. 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, Nestic J. Influence of Different β -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016; 21(1): 44-52.
5. 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.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена интерна медицина

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник
2. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
3. Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
4. Проф. др Милоје Томашевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
5. Доц. др Виолета Ирић-Ђупић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;

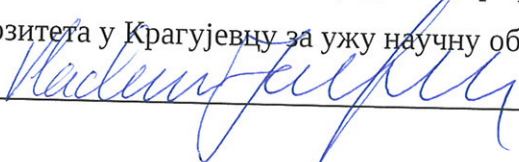
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Вељко Андрић, 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.

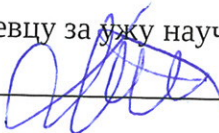
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Вељка Андрића, под називом: **“Утицај периферног кондиционирања на реперфузиону повреду после перкутане коронарне интервенције код пацијената са и без шећерне болести типа 2”** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

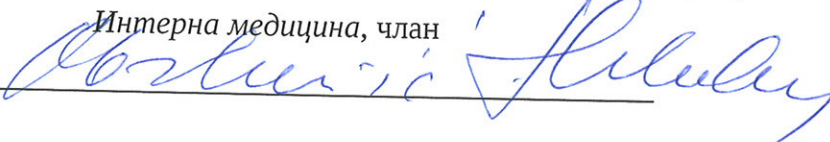
Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



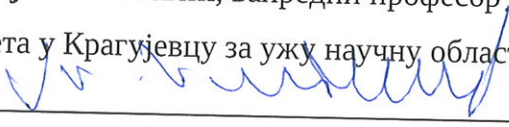
Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан



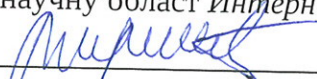
Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

Интерна медицина, члан


Проф. др Милоје Томашевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



Доц. др Виолета Ирић-Ђупић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



У Крагујевцу, 28.05.2018. године