

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5389/3-4, од 28. 05. 2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Violette Raffay, под називом:

„Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора – експериментални модел“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Маја Шурбатовић**, члан, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Анестезиологија и интензивно лечење,
3. **Проф. др Јасна Јевђић**, члан, ванредни Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Violette Raffay је рођена 04. 12. 1970. године у Новом Саду. Медицински факултет Универзитета у Новом Саду је завршила 1997. године. На Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду је положила специјалистички испит из Ургентне медицине 2007. године.

У периоду од 1997-2001 године је радила на одељењу за Ургентну медицину здравственог центра “Dr. Gere Istvan“ у Сенти, а од 2001-2006 године, на истом одељењу здравственог центра у Новом Саду. Од 2002. године ради и као предавач у средњој полицијској школи “Пане Ђукић“ у Сремској Каменици. Такође је радила и као предавач у средњој школи за Унутрашње послове (од 2003-2004. године). Од 2006. године до данас ради на Институту за Ургентну медицину у Новом Саду. Председник Друштва за реанимацију Републике Србије (2005. до данас). Члан извршног одбора Европског удружења за реанимацију (2005. до данас).

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора – експериментални модел“

Предмет: Истражити ефекте примене глукагона на брзину успостављања спонтане циркулације, након примене мера кардиопулмоналне ресусцитације

Хипотеза: Примена глукагона током КПП може скратити време до успостављања спонтане циркулације (restoration of spontaneous circulation -ROSC), објективизовано кроз евалуацију различитих параметара функције миокарда.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је аутор више радова у целини за штампу у рецензираном часопису, од којих је за пријаву теме докторске дисертације од значаја рад којим је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Raffay V, Chalkias A, Lelovas P, Karlis G, Koutsovasilis A, Papalois A, Jevdjić J, Fiser Z, Xanthos T. Addition of glucagon to adrenaline improves hemodynamics in a porcine model of prolonged ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med.* 2014 Feb; 32(2): 139-43. **M21=8 бодова**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Срчани застој – cardiac arrest (CA), познат и као кардиопулмонални или циркулаторни арест је клинички синдром класификован као ”престанак механичког активитета срца, потврђен одсуством знакова циркулације” или престанком спонтаног дисања. Изненадни срчани застој је водећи узрок смрти у Европи са значајним социоекономским импликацијама. Срчани застој годишње доживи 350,000-700,000 особа, а збирни подаци говоре о инциденци прехоспиталног срчаног застоја у 38 особа на 100,000 становника. Прогноза ових пацијената је и даље лоша, о чему говоре подаци преживљавања који када говоримо о хоспиталном отпусту не премашују 11%.

Давно је уочено да успешна иницијална кардиопулмонална ресусцитација (CPR) и повратак спонтане циркулације - return of spontaneous circulation (ROSC) су само први кораци ка циљу потпуног опоравка од срчаног застоја. Термин ‘post cardiac arrest syndrome’ је повезан са патофизиолошким процесима који настају након исхемије целог организма током срчаног застоја и реперфузионог одговора након успешне ресусцитације. Третман пацијената у пост-ресусцитационом периоду је изузетно значајан и утиче како на дугорочни неуролошки исход тако и на целокупан исход преживљавања до отпуста из болнице.

Крајњи циљ CPR је потпуна реанимација пацијената са срчаним застојем у стање које је претходило; у пре-арестни статус. Истраживања у области континуране CPR теже ка проналажењу могућности побољшања како краткорочног (ROSC) тако и дугорочног процента преживљавања до отпуста из болнице. Мноштво тога што се данас зна и што је учињено везано за област хумане кардиопулмонарне ресусцитације се базира на базичним истраживањима и животињским моделима многих компоненти срчаног застоја и његовог третмана. Хипотезе које се односе на механизме повреда узроковане срчаним застојем и третмани за побољшање ROSC-а, церебрални перфузиони притисак, пост-кардијак арестна дисфункција миокарда и неуролошки исход након примене мера кардиопулмоналне ресусцитације као и ”коктели” лекова; морају првобитно бити тестирани у робусним преклиничким моделима ове болести након чега следи клиничко тестирање.

Вентрикуларна фибрилација (VF) као иницијални експериментални ритам у срчаном застоју је изабрана обзиром на чињеницу да управо ова аритмија је најчешћа иницијално летална аритмија која је присутна код пацијената са срчаним застојем. Збирни подаци индикују да иницијалном анализом срчаног ритма се проналази код 25% од 65% ванболничких пацијената са срчаним застојем има VF у време колапса. Процењује се да је морталитет пацијената који су хоспитализовани након ванболничког срчаног застоја и који су имали иницијални ритам вентрикуларне фибрилације је висок и 54%.

Глукагон, полипептидни хормон који стварају и луче алфа ћелије Лангерхансових острваца, се уобичајено примењује ради корекције хипогликемије, али он има, такође, разна екстрахепатичка деловања. Интересантно је да може да генерише стварање цикличног аденозин-монофосфата (cAMP) унутар миокарда и тако произведе позитивне инотропне и хронотропне ефекте.

Глукагон се широко примењује у терапији предозирања бета-блокаторима, а такође постоје докази о корисним ефектима глукагона код предозирања верапамилом и имипрамино. Такође, глукагон је био коришћен као додатна терапија код стања шока и престанка рада срца али се показао као инфериоран у односу на катехолаmine. Мада, интересантна потенцијална индикација за примену глукагона је третирање пост-каунтершок асистолије (post-countershock asystole) која настаје након дефибрилације шокабилних ритмова срчаног застоја.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Давно је уочено да успешна иницијална кардиопулмонална ресусцитација (CPR) и повратак спонтане циркулације - return of spontaneous circulation (ROSC) су само први кораци ка циљу потпуног опоравка од срчаног застоја. Термин 'post cardiac arrest syndrome' је повезан са патофизиолошким процесима који настају након исхемије целог организма током срчаног застоја и реперфузионог одговора након успешне ресусцитације. Третман пацијената у пост-ресусцитационом периоду је изузетно значајан и утиче како на дугорочни неуролошки исход тако и на целокупан исход преживљавања до отпуста из болнице.

Глукагон се широко примењује у терапији предозирања бета-блокаторима, а такође постоје докази о корисним ефектима глукагона код предозирања верапамилом и имипрамино. Такође, глукагон је био коришћен као додатна терапија код стања шока и престанка рада срца али се показао као инфериоран у односу на катехолаmine. Мада, интересантна потенцијална индикација за примену глукагона је третирање пост-каунтершок асистолије (post-countershock asystole) која настаје након дефибрилације шокабилних ритмова срчаног застоја.

На основу до сада расположивих података, има индикација да глукагон може имати повољно деловање током ресусцитације срчаног застоја и може побољшати преживљавање особа које су преживеле срчани застој, али ове чињенице до сада нису довољно испитане.

Циљ и хипотезе студије

Главни циљ истраживања је да се испитају ефекти примене глукагона на брзину успостављања спонтане циркулације, након примене мера кардиопулмоналне ресусцитације, као и његов утицај током КПП на: контрактилност миокарда, пост-арестну миокардну дисфункцију и исход кардиопулмоналне ресусцитације

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Давно је уочено да успешна иницијална кардиопулмонална ресусцитација (CPR) и повратак спонтане циркулације - return of spontaneous circulation (ROSC) су само први кораци ка циљу потпуног опоравка од срчаног застоја. Термин 'post cardiac arrest syndrome' је повезан са патофизиолошким процесима који настају након исхемије целог организма током срчаног застоја и реперфузионог одговора након успешне ресусцитације. Третман пацијената у пост-ресусцитационом периоду је изузетно значајан и утиче како на дугорочни неуролошки исход тако и на целокупан исход преживљавања до отпуста из болнице.

Глукагон се широко примењује у терапији предозирања бета-блокаторима, а такође постоје докази о корисним ефектима глукагона код предозирања верапамилом и имипрамином. Такође, глукагон је био коришћен као додатна терапија код стања шока и престанка рада срца али се показао као инфериоран у односу на катехолаmine. Мада, интересантна потенцијална индикација за примену глукагона је третирање пост-каунтершок асистолије (post-countershock asystole) која настаје након дефибрилације шокабилних ритмова срчаног застоја.

На основу до сада расположивих података, има индикација да глукагон може имати повољно деловање током ресусцитације срчаног застоја и може побољшати преживљавање особа које су преживеле срчани застој, али ове чињенице до сада нису довољно испитане.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Експериментална студија.

Популација која се истражује

У студију ће бити укључено двадесет Landrace белих прасића оба пола, сви из истог легла, старости 10 – 15 недеља, просечне тежине 19 ± 2 килограма. Животиње током ноћи неће имати приступ храни али ће приступ води бити ad libitum.

Материјал и методе

Животиње ће пре индукције у анестезију добити као премедикацију интрамускуларно, следећу терапију: кетамин хидрохлорид, мидазолам и атропин сулфат. Након премедикације учиниће се катетеризација латералне аурикуларне вене. Животиње ће бити уведене у анестезију помоћу болус дозе пропофола (2,0 mg/kg) и интубиране ендотрахеалним тубусом величине 4,5 (Portex, 4.5 mm ID Smiths Medical, St. Paul, MN).

Животиње ће бити имобилисане у лежећем положају на хируршкој плочи. Након увода у анестезију, анестезија ће се продубити додавањем пропофола 1 мг/кг, цисатракуриума 0,15 mg/kg, и фентанила 4 µg/kg). Адекватна дубина анестезије ће се одржавати континуираном инфузијом пропофола (0,1 mg/kg/min), а додатне дозе

цистракуриум ће уследити када год постоји потреба за њима како би се одржавао одговарајући ниво мишићне релаксације. Животиње ће бити вентилиране ваздухом уз минимални удео удахнутог кисеника 21%, применом волуменом циклованих вентилатора (ventiPac, Sims pneuPac, Athens, Greece). удисајним (tidal) волуменом од 15 мл/кг. Енд-тидални парцијални притисак угљен диоксида (PCO₂) ће бити праћен капнометријом (Nihon Kohden Corp, Athens, Greece) и фреквенција дисања ће, на основу измерених вредности, бити прилагођавана како би се енд-тидални PCO₂ одржавао на нивоу од 35–40 mm живиног стуба.

Електрокардиографски мониторинг (Mennen Medical, Envoy, Greece) ће бити изведен применом самолепљивих електрода и коришћењем одвода I, II, и III. Пулсни оксиметар (Vet/Ox Plus 4700, Papapostolou, Athens, Greece) ће бити стављен на језик животиње ради континуираног праћења сатурације хемоглобина кисеоником периферне крви.

Артеријски катетер са течним пуњењем (model 6523, USCI CR, Bart Inc, Athens, Greece) ће бити пласиран у аорту преко десне заједничке каротидне артерије како би се мерио притисак у аорти. Средњи артеријски притисак (mean arterial pressure- MAP) ће бити одређен електронском интеграцијом таласног облика аортног притиска. Swan-Ganz катетер (Opticath 5.5 F, 75 cm Abbott, Ethicon Mersilk™, Ladakis, Athens, Greece) ће бити уведен у десну преткомору путем унутрашње југуларне вене зарад континуираног мерења десног преткоморског притиска. Користиће се конвенционални спољашњи трансдјусери притиска (Abbott Critical Care Systems, Transpac IV, Athens, Greece). Коронарни перфузиони притисак (CPP), градијент односа аортног и десног предкоморског притиска током фазе релаксације у компресијама грудног коша, ће бити електронски израчунат као разлика између минималног аортног дијастолног притиска и истовремено измереног дијастолног притиска у десној предкомори. Кроз другу унутрашњу југуларну вену биће уведен 5F flow-directed pacing катетер (Pacel™; 100 cm, St. Jude Medical, Ladakis, Athens, Greece) и пласиран у апекс десне коморе.

Животиње ће бити рандомизоване у две групе и коришћењем принципа затворене коверте биће сврстане или у групу А: физиолошки раствор као плацебо (10 ml раствора, болус) + адреналин (0,02 mg/kg) или у групу Б: глукагон (0,5 II, болус) + адреналин (0,02 mg/kg).

Студија ће бити слепа по питању коришћених лекова, и само ће главни истраживач, који неће учествовати у покушајима реанимације знати у којој је групи која животиња.

Вентрикуларна фибрилација (VF) ће бити индукована коришћењем обичне литијумске батерије од 9 Волта. Дисритмија ће бити потврђена електрокардиографски и наглим падом средњег артеријског притиска. После индукције VF, механичка вентилација ће се прекинути и животиња ће бити остављена без икакве терапије 8 минута. Оживљавање ће почети вентилацијом уз примену кисеоника концентрације 100%, након чега ће уследити интравенозна ињекција лекова, према групи у коју је сврстана животиња, и компресије грудног коша, применом механичког грудног компресора (LUCAS, Jolife, Lund, Sweden), два минута. Компресије ће имати константну фреквенцију од 100/мин и биће подједнаке снаге. Дубина компресије ће бити 30% антеропостериорног дијаметра грудног коша. После 2 минута компресија грудног коша, биће покушана дефибрилација са енергијом од 4 J/kg монофазног таласног шока, који ће бити пласиран у предео између десне клавикуле и срчаног врха (Porta Pak/90, Medical Research Laboratories Inc., Buffalo Grove, IL, USA). У случају да не успемо да успоставимо срчани ритам компатибилан са пулсом, грудне компресије ће се вршити још 2 минута и затим ће други шок бити

испоручен. Ова секвенца, компресија праћених електричним шоком јачине 4 J/kg ће бити понављана док год је то потребно. За успешну ресусцитацију ће се сматрати она где се успостави повратак спонтане циркулације са MAP који је минимално 60 mm живиног стуба током минимално 5 минута.

Експеримент ће бити обустављен уколико животиња буде ушла у асистолију или у случају ROSC. ROSC се дефинише као организована електрична активност срца са средњим аортним притиском > 60 mm живиног стуба. Оне животиње које успеју да успоставе спонтану циркулацију ће бити посматране 60 минута док ће анестезија бити одржавана. Све животиње ће бити еутаназирани путем интравенске апликације прекомерне дозе тиопентола (2g). Некропсија ће бити рутински урађена после смрти. Грудни и абдоминални органи ће бити прегледани ради налажења макроскопских доказа трауматских повреда током хирургије или током ресусцитације и зарад проналажења било какве друге до тада непознате патологије.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће примена глукагона имати повољан ефекат на брзину успостављања спонтане циркулације, након примене мера кардиопулмоналне ресусцитације, као и његов позитиван утицај током КПП на: контрактилност миокарда, пост-арестну миокардну дисфункцију и исход кардиопулмоналне ресусцитације

2.9. Оквирни садржај дисертације

Глукагон се широко примењује у терапији предозирања бета-блокаторима, а такође постоје докази о корисним ефектима глукагона код предозирања верапамилом и имипрамином. Такође, глукагон је био коришћен као додатна терапија код стања шока и престанка рада срца али се показао као инфериоран у односу на катехолаmine. Мада, интересантна потенцијална индикација за примену глукагона је третирање пост-каунтершок асистолије (post-countershock asystole) која настаје након дефибрилације шокабилних ритмова срчаног застоја.

На основу до сада расположивих података, има индикација да глукагон може имати повољно деловање током ресусцитације срчаног застоја и може побољшати преживљавање особа које су преживеле срчани застој, али ове чињенице до сада нису довољно испитане.

Главна хипотеза овог истраживања је да ће примена глукагона имати повољан ефекат на брзину успостављања спонтане циркулације, након примене мера кардиопулмоналне ресусцитације, као и његов позитиван утицај током КПП на: контрактилност миокарда, пост-арестну миокардну дисфункцију и исход кардиопулмоналне ресусцитације.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Јасна Јевђић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Експериментална хирургија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Маја Шурбатовић**, члан, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Анестезиологија и интензивно лечење,
3. **Проф. др Јасна Јевђић**, члан, ванредни Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Violette Raffay 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 приступ изучавању утицаја глукагона на брзину успостављања спонтане циркулације, након примене мера кардиопулмоналне ресусцитације.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Violette Raffay бити од великог научног и практичног значаја у смислу проучавања улоге глукагона у кардиоваскуларном систему.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Violette Raffay под називом „Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора – експериментални модел“ и одобри њену израду.

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

Проф. др Маја Шурбатовић, члан, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Анестезиологија и интензивно лечење

Проф. др Јасна Јевђић, члан, ванредни Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

У Крагујевцу, 12. 06. 2014.