

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-4645/3-9 01.07.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Владимира Игњатовића, под називом:

„ УТИЦАЈ ПРИМЕНЕ РАЗЛИЧИТИХ БЕТА БЛОКАТОРА НА АГРЕГАБИЛНОСТ ТРОМБОЦИТА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА КОРОНАРНОМ БОЛЕШЋУ СРЦА НА ДВОЈНОЈ АНТИАГРЕГАЦИОНОЈ ТЕРАПИЈИ ”

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Сениша Павловић**, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду. Ужа научна област Интерна медицина Председник комисије.
2. **Проф. др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу. Ужа научна област Интерна медицина- Члан комисије.
3. **Доц. др Владимир Милорадовић**, доцент Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу. Ужа научна област Интерна медицина-. Члан комисије.

2.1 Кратка биографија кандидата

Владимир Игњатовић рођен је 02.01.1981. године у Крагујевцу, где је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет у Крагујевцу, уписао је 2000. године, а 2003. године је наставио школовање на Медицинском универзитету у Бечу, где је и дипломирао 2006. године и тиме стекао звање доктора медицине. Обавио је општи лекарски стаж и положио стручни испит 2007 године.

Специјализацију интерне медицине започео је 2010. године. Академске докторске студије-изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина на Медицинском факултету у Крагујевцу уписао је школске 2007/08. године. Усмени докторски испит положио је у јуну 2010. године. Стално је запослен у Центру за кардиологију Клиничког центра Крагујевац.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: " УТИЦАЈ ПРИМЕНЕ РАЗЛИЧИТИХ БЕТА БЛОКАТОРА НА АГРЕГАБИЛНОСТ ТРОМБОЦИТА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА КОРОНАРНОМ БОЛЕШЋУ СРЦА НА ДВОЈНОЈ АНТИАГРЕГАЦИОНОЈ ТЕРАПИЈИ"

Предмет: Ова студија ће се бавити испитивањем утицаја различитих бета блокатора на агрегабилност тромбоцита код пацијената са коронарном болешћу срца на двојној антиагрегационој терапији.

Хипотезе:

- Неселективни бета блокатори, као и бета блокатори са додатним особинама попут ефекта на стабилизацију ћелијске мембране или индукције стварања азот монооксида показује већи антиагрегациони ефекат од чистих β_1 селективних бета блокатора.
- Постоји позитивна корелација између дозе бета блокатора и његовог антиагрегационог ефекта.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у међународном часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Ignjatovic VS, Petrovic Nj, Miloradovic V, Ignjatovic S, Cokanovic V, Grdinic A, Simic I, Petrovic I, Nikolic S, Andjelkovic A, Paramentic D, Ignjatovic S. The influence of bisoprolol dose on ADP-induced platelet aggregability in patients on dual antiplatelet therapy. *Coron Artery Dis.* 2010 Dec;21(8):472-6.

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу

- Jakovljevic Vladimir Lj, Ignjatovic Vladimir S, Djurdjevic Predrag M, Tasic MV, Jovovic Djurdjica, M Djuric Dragan M . The effects of nimodipine on coronary flow, nitrite outflow and superoxide anion release in isolated rat heart (Meeting Abstract). *American journal of Hypertension*, (2003), vol. 16 br. 5, str. 74A-74A.
- Jakovljevic Vladimir Lj, Ignjatovic Vladimir S, Djuric Dragan M . The effects of selective phosphodiesterase-5 inhibition on coronary flow, nitrite outflow and lipid peroxidation during coronary autoregulation in isolated rat heart (Meeting Abstract). *Arteriosclerosis Thrombosis and vascular biology*, (2003), vol. 23 br. 5, str. A58-A5.9

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Бета блокатори се због свог повољног антиангинозног, антиаритмијског и антихипертензивног дејства често преписују болесницима са коронарном болешћу срца. Ови лекови блокадом β адренергичких рецептора спречавају ефекат катехоламина на миокард чиме се редукује срчана фреквенца, умањује снага срчане контракције, раздражљивост срчаног мишића и проводљивост кроз спроводни систем срца. На тај начин смањује се потрошња кисеоника у миокарду, продужава дужина дијастоле, врши се прерасподела протока кроз коронарне артерије што за последицу има смањење учесталости ангинозних напада и бољу толеранцију напора. Осим побољшања квалитета живота болесника са коронарном болешћу постоје јасни докази да бета блокатори побољшавају и прогнозу ових болесника. Неколико клиничких студија, као и мета анализа је показала редукацију морталитета и реинфаркта миокарда у секундарној превенцији инфаркта миокарда за 24-30% , а постоје јасни докази о њиховом кардиопротективном дејству и у примарној превенцији инфаркта миокарда. Управо због тога је употреба бета блокатора код пацијената са коронарном болешћу срца препоручена од стране Европског удружења кардиолога (ниво доказа Ia).

Осим наведених механизма дејства бета блокатора, постоје докази да поједини бета блокатори: небиволол, карведилол, пропранолол испољавају антиагрегациони ефекат у лабораторијским условима, док антиагрегациони ефекат других бета блокатора попут бисопролола није испитиван. Значај антиагрегационог ефекта појединих бета блокатора у клиничкој пракси код пацијената који већ узимају ацетил салицилну киселину (АСК) и клопидогрел, било да је то због нестабилне ангине пекторис, након прележаног инфаркта миокарда или након уградње коронарног стента није испитиван. Управо код ове популације пожељна је што већа инхибиција функције тромбоцита због ризика од тромботичних догађаја тако да би примена бета блокатора који испољава додатан антиагрегациони ефекат била од користи и овој популацији пацијената.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви

Циљ ове студије је да испита утицај различитих бета блокатора, и њихових доза на агрегабилност тромбоцита код пацијената са коронарном болешћу срца на двојној антиагрегационој терапији.

Значај

Уколико би се показало да поједини бета блокатора показују израженији антиагрегациони ефекат, то би их учинило лековима избора код коронарних болесника, посебно код болесника са нестабилном ангином пекторис или након уградње коронарног стента.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Више истраживача је осамдесетих и деведесетих година 20. века указало на антиагрегациони ефекат пропранолола. Истакнутије студије спровели су Кемпбел и сарадници, који показали су да примена пропранолола код хипертензивних пацијената значајно редукује агрегабилност тромбоцита индуковану тромбином и арахидонском киселином, као и продукцију тромбоксана у тромбоцитима, док су Нејл и сарадници указали на антиагрегационо дејство пропранолола у виду смањења АДП, колаген и тромбин индуковане агрегабилности тромбоцита.

Испитивање новијег бета блокатора небивилола које су спровели Фалђијани и сарадници (2001.) показало је његов антиагрегациони ефекат у виду смањења АДП индуковане агрегације тромбоцита, што се приписује утицајем небиволола на Л-аргинин-азот моноксид систем, где продукција азот монооксида ендогено инхибише агрегацију тромбоцита.

Антиагрегациони ефекат уочен је и за карведилол (Петрикова и сарадници 2005.), који је још и α_1 блокатор, а такође и спада у бета блокаторе са стабилизирајућим ефектом на ћелијску мембрану.

У студији која је пратила ефекат атенолола и пропранолола на агрегабилност тромбоцита код 20 пацијената са хипертензијом (Пунда и сарадници 2005.), показан је значајно већи антиагрегациони ефекат пропранолола у односу на атенолол.

2.7. Методе истраживања

Врста студије.

У питању је опсервациона, клиничка, проспективна студија.

Популација која се истражује.

Студијом ће бити обухваћено најмање 200 пацијената КЦ Крагујевац, оба пола, без старосних ограничења, који су хоспитализовани ради лечења или дијагностике коронарне болести срца у Центру за кардиологију у току 2011. године, који испуњавају критеријуме за укључење у студију.

Услови за укључење у студију:

- 1) Документована коронарна болест изузев акутног инфаркта миокарда.
- 2) Континуирана антиагрегациона терапији АСК и клопидогрел најмање недељу дана пре укључења у студију.
- 3) Континуирана примена лека из групе бета блокатора током најмање месец дана пре укључења у студију.

Услови за искључење из студије

- 1) Прекид узимања бета блокатора у току месец дана пре укључења у студију, као и замена бета блокатора другим месец дана пре укључења у студију.
- 2) Прекид антиагрегационе терапије недељу дана пре укључења у студију.
- 3) Истовремена примена неког другог антиагрегационог медикамента: дипиридамол, абциксимаб, тирофибан, ептифибатиб, прасугрел у току укључења у студију.

Анализе које ће бити рађене

Након укључења пацијената у студију, у току актуелне хоспитализације у Центру за кардиологију биће узете анализе крви ради одређивања нивоа агрегабилности тромбоцита.

Мерење агрегабилности ће се спровести у хематолошкој лабораторији Интерне клинике помоћу Multiplate анализатора (Dynabite, Минхен, Немачка). Поступак мерења агрегабилност тромбоцита заснива се на мерењу промене електричне импеданце у кивети за тестирање, по додавању хепаринизираниог узорка пуне крви и реагенаса и биће изражена је кроз арбитрарне јединице у минути (АЈ/ мин). Ефекат клопидогрела мериће се АДП тестом, ефекат АСК помоћу АСПИ теста, а базна активност тромоцита помоћу ТРАП теста. Већа добијена вредност поменутих тестова указује на већу резидуалну агрегабилност тромбоцита и слабији ефекат антиагрегационих лекова.

Упоредо са анализом функције тромбоцита истог дана биће узети узорци крви и у њима одређена вредност комплетне крвне слике, аПТТ, протромбинско време (ИНР), фибриноген, ЦРП, липидограм, азотне материје.

Подаци који ће бити прикупљени

У оквиру студије у разговору са пацијентима и увидом у медицинску документацију биће прикупљени демографски подаци пацијената, подаци о факторима ризика за КБС, претходним кардиоваскуларним и другим хроничним болестима, али и о свим лековима и њиховим дозама који пацијенти користе у тренутку укључења у студију. Посебна пажња биће посвећена бета блокаторима.

Варијабле које ће се пратити у студији.

- Врста и доза бета блокатора, утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом. *Независна варијабла.*

- Параметри функције тромбоцита: вредност АСПИ, АДП и ТРАП теста, добија се лабораторијском анализом узорка крви уз помоћ уређаја за мерење агрегабилности тромбоцита. *Зависна варијабла.*

Збуњујуће варијабле

- Дужина примене антиагрегационе терапије пре укључења у студију утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом.
- Употреба лекова из групе АЦЕ инхибитора, генерички назив, доза, дужина узимања, утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом.
- Употреба лекова из групе статина, генерички назив, доза, дужина узимања, утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом.
- Употреба лекова из групе антагониста калцијумски канала, генерички назив, доза, дужина узимања, утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом.
- Употреба лекова из групе инхибитора протонске пумпе, генерички назив, доза, дужина узимања, утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом.
- Употреба лекова из групе блокатора Х₂ хистаминских рецептора, генерички назив, доза, дужина узимања, утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом.
- Употреба лекова из групе нестероидних антиреуматика, генерички назив, доза, дужина узимања, утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом.
- Употреба лекова из групе кортикостероида, имуномодулатора, цитостатика, генерички назив, доза, дужина узимања утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом.
- Употреба лекова из групе антикоагулантних лекова (пероралних или парентералних), генерички назив, доза, дужина узимања утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом.

- Подаци о факторима ризика: хередитет, пушење, хипертензија, дијабетес, хиперлипидемија, претходни инфаркт миокарда, добијају се у разговору са пацијентом и увидом у медицинску документацију.
- Подаци о другим болестима: претходном цереброваскуларном догађају, емболији плућа, периферној болести артерија, улкусу дуоденума и желуца, претходном значајном крварењу, флеботромбози, анемији, системској аутоимуној болести, полицитемији, хроничној опструктивној болести плућа, астми, малигној болести, утврђује се увидом у медицинску документацију и у разговору са пацијентом.
- Вредност параметара крве слике: број еритроцита, леукоцита, тромбоцита хемоглобин, добија се лабораторијском анализом узорка крви.
- Параметри функције коагулационог система: ИНР, аПТТ, добија се лабораторијском анализом узорка крви.
- Вредност липидограма: холестерол, триглицериди, ЛДЛ, ХДЛ, добија се лабораторијском анализом узорка крви.
- Вредност биохуморалних запаљенских маркера: ЦРП, фибриноген, добија се лабораторијском анализом узорка крви.
- Вредност азотних материја: уреа, креатинин, добија се лабораторијском анализом узорка крви.
- Подаци о хигијенско-дијететско режиму пацијената (због дијабетеса, коронарне болести срца, примене пероралних антикоагулантних лекова).

Снага студије и величина узорка

Величину узорка одредићемо уз помоћ програма G* Power на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 и минималне разлике у вредностима посматраних варијабли од 25%. Уз такве параметре потребно је 200 пацијената да би студија имала предвиђену снагу.

Статистичке методе

Подаци ће бити обрађени методама дескриптивне статистике. У зависности од добијене расподеле користићемо анализу варијанси или Kruskal-Wallis-ов тест за поређење група са различитим бета блокаторима у односу на вредности АДП, АСПИ и ТРАП теста.

Применом линеарне регресионе анализе испитаћемо да ли унутар сваке групе бета блокатора постоји повезаност између различитих доза бета блокатора који је преписан пацијенту и вредности поменутих тестова агрегабилности тромбоцита.

2.8. Очекивани резултати и значај студије

Очекујемо да ће поједини бета блокатора показати израженији антиагрегациони ефекат и да ће тај ефекат бити значајнији при већим дозама лека, што би била значајна предност управо тих лекова код коронарних болесника у циљу спречавања атеротромботичних догађаја.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Бета блокатори се због повољног антиангинозног, антиаримијског и антихипертензивног дејства често примењују код коронарних болесника. Антиагрегациони ефекат већине бета блокатора је непознат, док поједини бета блокатори: небиволол, карведилол, пропранолол испољавају у лабораторијским условима антиагрегациони ефекат. Значај антиагрегационог ефекта бета блокатора у клиничкој пракси, код коронарних болесника који узимају двојну антиагрегациону терапију није испитиван.

Циљ студије је да се испитата утицај различитих бета блокатора, и њихових доза на агрегабилност тромбоцита код пацијената са коронарном болешћу срца на двојној антиагрегационој терапији.

У проспективној клиничкој студији учествоваће најмање 200 пацијената са коронарном болешћу срца који су поред двојне антиагрегационе терапије континуирано узимали неки од бета блокатора месец дана пре укључења у студију. У разговору са пацијентима и увидом у медицинску документацију прикупиће се демографски подаци, подаци о терапији коју пацијенти користе, као и о факторима ризика. Агрегабилност тромбоцита мериће се у узорцима пуне крви помоћу Multiplate анализатора и биће изражена кроз АСПИ, АДП и ТРАП тест. Применом анализе варијанси утврдићемо утицај различитих врста бета блокатора на вредност поменутих тестова агрегабилности.

Очекујемо да ће поједини бета блокатора показати израженији антиагрегациони ефекат, што би била значајна предност управо тих лекова код коронарних болесника у циљу спречавања атеротромботичних догађаја.

2.10. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске тезе предлаже Проф. др Сениша Павловић, ванредног професора Медицинског факултета, Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина-кардиологија

2.11. Научна област дисертације

Интерна медицина. Ужа област кардиологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Синиша Павловић**, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду. Ужа научна област Интерна медицина.
2. **Проф. др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу. Ужа научна област Интерна медицина.
3. **Доц. др Владимир Милорадовић**, доцент Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу. Ужа научна област Интерна медицина.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др Владимир Игњатовић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује утицај различитих врста бета блокатора на агрегабилност тромбоцита.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Владимира Игњатовића бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледа антиагрегациони ефекат различитих бета блокатора.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Владимира Игњатовића под називом „ Утицај примене различитих бета блокатора на агрегабилност тромбоцита код пацијената са коронарном болешћу срца на двојној антиагрегационој терапији” и одобри њену израду.

Проф. др Синиша Павловић, председник, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина

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

Доц. др Владимир Милорадовић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина.

У Крагујевцу, 16.09. 2011.