

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/5, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Zna aj sistolne disfunkcije leve komore nakon priamarne perkutane koronarne intervencije u akutnom infarktu miokarda sa ST-elevacijom“

kandidata Mr dr Dubravke Raji , zaposlene u Klinici za kardiologiju, Klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Mihailo Mati .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Predrag Mitrovi , vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Branislav Stefanovi , vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Zorana Vasiljevi -Pokraj i , profesor Medicinskog fakulteta u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija Mr dr Dubravke Raji napisana je na ukupno 130 stranai podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 27 tabela, 27 grafikonai 2 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je data definicija akutng infarkta miokarda sa ST-elevacijom, dijagnosti ke procedure i na in le enja prema najnovijim preporukma. Detaljno je objašnjena prednost primene primarne perkutane koronarne intervencije u odnosu na fibrinoliti ku terapiju, potkrepljeno nalazami veikih studija. Posebno je istaknut zna aj vremena od pojave bola u grudima do izvodjenja perkutane koronarne intervencije i njegoa uloga u nastanku sistolne disfunkcije leve komore. Opisana je u estalost pojave sistolne disfunkcije i manifestne sr ane

insuficijencije. Na adekvatan način su opisani osnovni patofiziološki mehanizmi njenog nastanka i savremeni način dijagnostike i lečenja kao i uloga i značaj ehokardiografskog pregleda. Detaljno su opisani biomarkeri sistolne disfunkcije i srčane insuficijencije sa posebnim osvrtom na markere oksidativnog stresa, koji se koriste u dijagnostici i prognozi koje svrhe i naglašena njihova uloga u ranoj stratifikaciji bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja značajnog vremenskog perioda od započinjanja anginoznih tegoba do izvođenja perkutane koronarne intervencije za razvoj sistolne disfunkcije leve komore kao i značaj koronarografskog nalaza posmatranog kroz stepen otvorenosti infarktne arterije, broj značajno suženih koronarnih arterija, vrste infarktne arterije. Cilj rada je bio i određivanje prediktora sistolne disfunkcije leve komore (SDLK) kao procena uticaja SDLK na intrahospitalnu i jednogodišnju prognozu ovih bolesnika. Takođe je kao cilj postavljena i procena uticaja stepena sistolne disfunkcije na prognozu bolesnika.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj, opservacionoj, kliničkoj studiji koja je sprovedena na odeljenju Urgentne kardiologije Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Primarna PCI je izvođena u Sali za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Protokol ispitivanja je odobren od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Svi bolesnici su pre uključivanja u studiju dali pismeni pristanak. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Detaljno je opisan protokol studije koji je obuhvatao kliničke karakteristike, laboratorijske analize, dijagnostičke i terapijske procedure, karakteristike intrahospitalnog toka i jednogodišnjeg kliničkog praćenja bolesnika.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih autora sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 220 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Analizirani su bolesnici sa prvim akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom koji su le eni metodom primarne perkutane koronarne intervencije (PCI) unutra 12h od zapo injanja tegoba. Bolesnici su podeljeni u dve grupe prema vrednosti EF koja je procenjivana ehokardiografskim pregledom tokom hospitalizacije. Bolesnici sa sistolnom disfunkcijom leve komore (SDLK) su imali EF = 40%, a oni bez EF > 40%. Spirman-ovom korelacijom je pokazano da je postojala statisti ki zna ajna korelacija izmedju SDLK i muškog pola, dužeg ishemijskog vremena, prednje lokalizacije infarkta kao i infarkta desne komore, više SF pri prijemu bolesnika, pojave sr ane insuficijencije pri prijemu bolesnika kao i njenog razvoja tokom hospitalizacije, pojave novonastalog bloka desne grane, ne postojanja rezolucije ST-elevacije u EKG-u nakon 1h od primarne PCI. Takodje je pojava SDLK bila u zna ajnoj korelaciji sa LAD kao infarktnom arterijom, sa proksimalnom lokalizacijom culprit lezije, sa višim vrednostima CK max, troponina I, BNP, leukocita, CRP i fibrinogena, kao i sa nižom EF, višim WMSI kao i sa ve im dimenzijama leve komore i pretkomore. Poseban zna aj ovog rada je što su u univarijantnoj, a potom i multivarijantnoj regresionoj logisti koj analizi izdvojeni nezavisni prediktori ratvoja SDLK i to: više vrednosti BNP i CK max, duže ishemijsko vreme i prednja lokalizacija infarkta. Izdvojena je i podgrupa bolesnika kod kojih je analiziran zna aj razli itih biomarkera SDLK i sr ane insuficijencije i dobijeno je po rvi put da su markeri oksidativnog stresa-tiol grupe i katalaza bili prediktori pojave sistolne disfunkcije i manifestne sr ane insuficijencije tokom hospitalizacije, procenjene Killip klasifikacijom = 2. Takodje su bolesnici pra eni u intrahospitalnom i u 1-godišnjem periodu. U intrahospitalnom periodu svi umrli bolesnici bili su u grupi sa EF = 40%, odnosno sa SDLK. Pra ena je i pojava MACE u istom periodu i izdvojeni su nezavisni prediktori njegovog javljanja i to: viša Killip klasa sr ane insuficijencije tokom hospitalizacije, TIMI < 3 protok posle PCI, više vrednosti CRP i pojava rane tromboze stenta. Takodje je pra en i mortalitet i pojava MACE u jednogodišnjem periodu. Kao multivarijantni nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta su se izdvojili: više vrednosti BNP, niža EF, starosna dob = 65 godine, pojava sr ane insuficijencije tokom hospitalizacije, TIMI protok <3 posle PCI, ve i broj neutrofila i duže ishemijsko vreme. Kao nezavisan prediktor MACE u 1-godišnjem pra enju se izdvojila sistolna disfunkcija leve komore, a pored nje i viša Killip klasa tokom hospitalizacije, ve i broj leukocita, duže ishemijsko vreme, vrsta stenta (BMS) i višesudovna koronarna bolest. Analiziran je i stepena SDLK i povezanost sa mortalitetom i MACE tokom perioda pra enja. Analizom ishoda u odnosu na stepen SDLK zaklju eno je da su bolesnici sa

EF 30% imali statistički značajno najmanju verovatnoću u preživljavanju (81.8%) do 12 meseci (Log Rank=20.717, $p<0.0001$) u odnosu na bolesnike sa EF od 31-40% (96.5%), kao i u odnosu na bolesnike sa EF > 40% (98.2%) koji su imali statistički značajno najvišu verovatnoću u preživljavanju. Analizom pojave MACE u odnosu na stepen SDLK zaključeno je da su bolesnici sa EF 30% imali statistički značajno najvišu verovatnoću u pojavi MACE (74.2%) do 12 meseci (Log Rank=15.654, $p<0.0001$) u odnosu na bolesnike sa EF od 31-40% (87.7%), kao i u odnosu na bolesnike sa EF > 40% (92.9%) koji su imali statistički značajno najnižu verovatnoću u pojavi MACE, odnosno najduže preživljavanje bez pojave neželjenog događaja.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U rezultatima ovog rada su izdvojeni i analizirani parametri koji utiču na da se kod bolesnika nakon STEMI leziona enih metodom primarne PCI unutar 12h od početka tegoba i na taj način uspostavljenog brzog i zadovoljavajućeg koronarnog protoka, ipak razvije sistolna disfunkcija leve komore. Kao nezavisni prediktori njenog razvoja u ovoj studiji su se izdvojile više vrednosti BNP, viša maksimalna vrednost CK, prednja lokalizacija infarkta i duže vreme od pojave anginoznih tegoba do izvođenja primarne PCI.

Kašnjenje u vremenu do miokardne reperfuzije je značajno za oporavka funkcije leve komore i preživljavanje kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda. Većina autora se slaže da kraće vreme do miokardne reperfuzije deluje protektivno na sistolnu funkciju leve komore i preživljavanje ovih bolesnika (Szadkowska i sar., 2009, Hamdan i sar., 2006). Shodno ovim nalazima rezultati ovog rada su pokazali da je ishemijsko vreme bilo visoko statistički značajno duže u grupi sa sistolnom disfunkcijom leve komore u odnosu na grupu sa očuvanom sistolnom funkcijom. Takođe je nađena i obrnuta korelacija između ishemijskog vremena i EF. Duže ishemijsko vreme se u ovom radu izdvojilo kao nezavisan prediktor 1-godišnjeg mortaliteta i MACE. U literaturi je pokazano da smanjenje vremena do reperfuzije značajno utiče na redukciju mortaliteta kod pacijenata sa STEMI (Cannon i sar., 2000, McNamara i sar., 2006)), međutim uticaj ove redukcije na kliničke manifestacije SI i SDLK još nije dovoljno utvrđena (Goel i sar., 2013). (Ng i sar., 2013) su primetili da je postinfarktna EF leve komore značajno viša kod pacijenata sa kratkim ishemijskim vremenom u poređenju sa onima koji imaju duže ishemijsko vreme. Grupa Poljskih naučnika je u retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 1.723 bolesnika zabeležila značajnu razliku u prosečnoj EF između bolesnika sa najkratkim vremenom od pojave simptoma do izvođenja

intervencije u odnosu na one sa najdužim reperfuzionim vremenom. Takođe, pacijenti sa najdužim reperfuzionim vremenom su imali eš e Killip klasu IV.

Lokalizacija akutnog infarkta miokarda ima značajan uticaj na klinički tok i prognozu ovih bolesnika. U ovom radu prednja lokalizacija infarkta je registrovana kod 56.6% bolesnika, s tim što je prednja lokalizacija bila značajno eša u grupi sa EF 40% u odnosu na grupu sa EF > 40% što nalaze i drugi autori. (Nienhuis i sar., 2009) su radili komparativnu analizu prediktivne vrednosti lokalizacije infarkta, maksimalnih vrednosti CK i EF nakon primarne PCI. Oko 50% bolesnika je imalo prednju lokalizaciju STEMI. Pacijenti sa prednjom lokalizacijom infarkta, u njihovom radu, su imali više maksimalne vrednosti CK i nižu EF, što pokazuju i rezultati ove studije. Sa druge strane natriuretski peptidi (BNP i NT-proBNP) predstavljaju zlatni standard među biomarkerima u postavljanju dijagnoze i prognoze srčane insuficijencije. U ovoj studiji bolesnici sa SDLK su imali statistički više vrednosti BNP-a u odnosu na one bez i više vrednosti BNP-a su bile u korelaciji sa SDLK, a u multivarijantnoj regresionoj analizi BNP se izdvojio kao nezavisni prediktor SDLK. Postojala je i visoko statistički značajna korelacija između vrednosti BNP i srčane insuficijencije pri prijemu kao i značajna razlika u visini BNP između različitih Killip klasa. (Fazlinezhad i sar., 2011) su našli istu povezanost. Svakako, najbolji metod u dijagnostikovanju srčane insuficijencije je kombinovanje BNP sa kliničkim nalazom. I prethodne studije su pokazale povezanost između BNP i SDLV i SI (Kotaska i sar., 2006, Sun i sar., 2009). Povezanost srčane insuficijencije i povišenih vrednosti BNP je potvrđena u mnogim studijama (Ewald i sar., 2008) što je BNP i „dovelo“ u preporuke za srčanu insuficijenciju.

Iako je brz porast maksimalnih vrednosti CK marker uspešne trombolize, neke studije ukazuju na to da je veći i raniji pikenzima povezan sa povećanom stopom lošeg ishoda nakon farmakološke reperfuzione terapije (Kosuge i sar., 2001). (Halkin i sar., 2006) su uradili prvu vezu u analizu mehanike reperfuzije u AIM da bi odredili odnos između nivoa CK posle PCI, njegove kinetike i ishoda. Analizirali su podatke CADILLAC studije na 1529 bolesnika kojima je meren CK pri prijemu, 1h, 8h i 24h nakon PCI. Halkin u svom radu navodi da su više maksimalne vrednosti CK nakon primarne PCI bile u obrnutom odnosu sa oporavkom funkcije leve komore što su potvrdili i rezultati ovog rada. U multivarijantnoj analizi CK je nezavisno korelirao sa nižom EF leve komore. Bolesnici koji su imali više maksimalne vrednosti CK imali su nižu EF i lošiju regionalnu pokretljivost leve komore, što su pokazali i rezultati ovog rada. Takođe, u multivarijantnoj analizi CK se izdvojio kao nezavistan prediktor EF 40%, odnosno sistolne disfunkcije leve komore.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Dubravka Raji , Ivica Jeremi , Sanja Stankovi , Olivera Djuri , Tatjana Živanovi -Radni , Igor Mrdovi , Predrag Mitrovi , Dragan Mati , Zorana Vasiljevi , Mihailo Mati and Milika Ašanin. Oxidative stress markers predict early left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*

E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija „Zna aj sistolne disfunkcije leve komore nakon priamarne perkutane koronarne intervencije u akutnom infarktu miokarda sa ST-elevacijom“ dr Dubravke Raji , kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju nastanka sistolne disfunkcije leve komore nakon akutnog infarkta miokarda sa ST-elevacijom le enog metodom primarne PCI.Uprkos savremenoj terapiji u le enju akutnog infarkta sa ST-elevacijom i rekanalizaciji epikardne koronarne arterije odgovorne za nastanak infarkta u optimalnom vremenu i obimu, kod oko 30-40% bolesnika se javlja redukovana EF leve komore koja je udružena sa disfunkcijom leve komore. Utrvdjivanjem prediktora razvoja sistolne disfunkcije sa ili bez manifestne sr ane insuficijencije, što je dobijeno u ovom radu, daje mogu nost za ranustratifikaciju visokorizi nih bolesnika, a time i adekvatnije i pravovremeno le enje. Tkodje, po prvi put je ukazano na zna aj tiol grupa i katalaze kao markera oksidativnog stresa, koji su se izdvojili kao prediktori SDLK i sr ane insuficijencije, upoređivanjem uticaja razli itih biomarkera u podgrupi ovih bolesnika. Na taj na in primenom relativno jednostavnih laboratorijskih procedura ovi biomarkeri mogu biti važno i novo orudje u stratifikaciji rizika nakon akutnog infarkta miokarda. To otvara mogu nost za dalje ispitivanje uloge oksidativnog stresa u aktnoj sr anoj insuficijenciji.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dubravke Raji i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 05.07.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Predrag Mitrović

Prof. dr Branislav Stefanović

Prof. dr Zorana Vasiljević -Pokrajčić

Mentor:

Prof. dr Mihailo Matić
