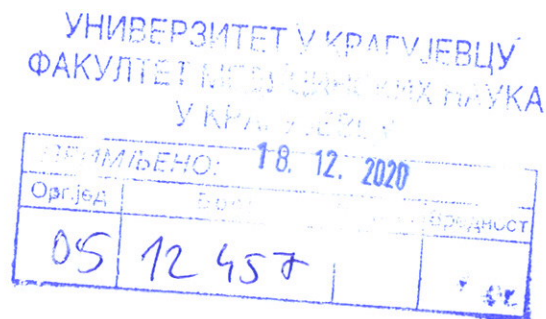


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању комисије за оцену завршене докторске дисертације

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 08.10.2020. године, одлуком број IV-03-708/28, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Упоредна анализа ефикасности и безбедности четири терапијска протокола у лечењу болесника са интермедијарно високим ризиком од плућне тромбоемболије“ кандидата др Игора Секулића, у следећем саставу:

1. **Доц. др Радиша Војиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Радиологија, председник
2. **Доц. др Дејан Костић**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Радиологија, члан
3. **Др сци. мед. Немања Ранчић**, научни сарадник Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Фармакологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Игора Секулића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Игора Секулића под називом „Упоредна анализа ефикасности и безбедности четири терапијска протокола у лечењу болесника са интермедијарно високим ризиком од плућне тромбоемболије“, урађена под менторством проф. др Слободана Обрадовића, редовног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, представља оригиналну научну студију која се бави поређењем резултата лечења пацијената са плућном тромбоемболијом интермедијарно високог ризика ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом у односу на системску тромболитичку терапију и антикоагулантну терапију. Системска тромболитичка терапија, која је у садашњим препорукама метода избора код пацијената са плућном тромбоемболијом интермедијарно високог ризика, носи са собом значајан ризик од појаве великих крварења. Резултати ове студије могу допринети утврђивању значаја ултразвуком олакшане катетерске тромболизе у односу на антикоагулантну терапију, спору инфузију стрептокиназе и спори ткивни плазминогенски активатор системски протокол, код пацијената са акутном интермедијарном ризичном групом плућне тромбоемболије, што нас наводи на закључак да је приложена докторска дисертација оригинални допринос у области интервентне кардиологије и радиологије.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed“, „KOBSON“, „SCIndeks“, „Scopus“, „Web of Science“, помоћу кључних речи „pulmonary thromboembolism“, „anticoagulant therapy“, „slow streptokinase infusion“, „slow tPA systemic protocol“, „ultrasound assisted catheter thrombolysis“, „hemodynamic decompensation“; комисија констатује да докторска дисертација кандидата Игора Секулића под називом „Упоредна анализа ефикасности и безбедности четири терапијска протокола у лечењу болесника са интермедијарно високим ризиком од плућне тромбоемболије“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Игор Секулић, рођен је 18.07.1976. године у Крагујевцу. Завршио је Прву крагујевачку гимназију. Дипломирао је на Медицинском факултету, Универзитета у Крагујевцу 2004. године. Завршио је специјалистичке студије из радиологије на Војномедицинској академији, одличном оценом 2015. године. Уписао је Докторске академске студије Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу 2017. године. Запослен у Војсци Србије од 2006. године. Начелник Одељења интервентне васкуларне радиологије, Института за радиологију ВМА од 2019.године. Ожењен, има сина.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Sekulic I**, Dzudovic B, Matijasevic J, Batranovic U, Rusovic S, Mihajlovic M, Miladinovic U, Rancic N, Subotic B, Novicic N, Gavrilovic S, Boskovic-Sekulic J, Obradovic S. Ultrasound assisted thrombolysis in intermediate-risk patients with pulmonary thromboembolism. Acta Cardiologica. 2019. doi: 10.1080/00015385.2019.1646850. **M23**
2. **Sekulić I**, Jovanovski A, Kostić D, Stošić S, Bošković-Sekulić J, Stevanović J, Rančić N. Therapeutic role of selective preoperative embolization in patients with paragangliomas of head and neck. Vojnosanit Pregl. 2019; doi:10.2298/VSP190809121S. **M23**
3. **Sekulić I**, Jovanovski A, Stevanović J, Bošković-Sekulić J, Dulović D, Rančić N. Preoperative endovascular embolisation of the symptomatic hemangioma in 7th thoracic vertebrae: case report. Ser J Exp Clin Res 2018; doi: 10.2478/sjecr-2018-0065. **M51**

2.4. Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Назив докторске дисертације, циљеви истраживања и примењена методологија у складу су са пријављеном и одобреном темом докторске дисертације. Докторска дисертација Игора Секулића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и методе истраживања, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература и Прилози. Написана је на 123 стране, са 7 слика, 6 графикона и 11 табела.

Поглавље Литература садржи 149 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У поглављу **УВОД** дата су уводна разматрања која се односе на дефиницију, клиничку слику, епидемиологију те патофизиологију плућне тромбоемболије. Побројани су фактори ризика, клинички облици, радиолошке дијагностичке методе и лабораторијски налази код плућне тромбоемболије, као и терапија плућне тромбоемболије.

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Главни циљ истраживања био је упоредити ефикасност и сигурност примене ултразвуком олакшане катетерске тромболизе у односу на системску тромболитичку терапију и антикоагулантну терапију код плућне тромбоемболије интермедијарног ризика.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је реализовано као клиничка опсервациона студија по типу опсервационе ретроспективне серије случајева које је обухватило све пацијенте са плућном тромбоемболијом интермедијарног ризика, који су испунили критеријуме укључења и искључења током периода од 2012-2019. године, лечених на Војномедицинској академији једном од 4 методе лечења:

1. без реперфузије („антикоагулантна терапија“),
2. системском применом споре инфузије стрептокиназе („спора инфузија стрептокиназе“),
3. спором системском инфузијом редуковане дозе ткивног плазминогенског активатора („спори тПА системски протокол“) и
4. ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом;

За спровођење истраживања добијена је сагласност Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду. Комплетно истраживање је спроведено на Клиници за кардиологију и ургентну медицину и Институту за радиологију, Војномедицинске академије у Београду, за шта је добијено одобрење начелника ових јединица.

Истраживање је обухватило све пацијенте са доказаном акутном плућном тромбоемболијом класификоване у групу са интермедијарним ризиком, који су лечени на један од четири начина:

1. Антикоагулантна терапија, уз евентуалну примену брзе системске инфузије ткивног плазминогенског активатора (тПА) (100 mg интравенски за 2 сата или 0,6 mg/kg ТТ интравенски током 15 минута, максимално 50 mg) у случају хемодинамске декомпензације. Оба протокола су општеприхваћена и препоручена од стране званичних водича за лечење плућне тромбоемболије. Под антикоагулантном терапијом се подразумева, или примена нефракционисаног хепарина у континуираној инфузији, уз праћење активираних парцијалног тромбoplastинског времена, па прелазак на ниско-молекуларне хепарине и оралну антикоагулантну терапију, након 24-48 сати, или одмах примену ниско-молекуларних хепарина и/или оралне антикоагулантне терапије;
2. Спора инфузија стрептокиназе (100.000 јединица на сат до укупне дозе од 1.500.000 јединица) – такође протокол који је препоручен од стране водича;
3. Спори ткивни плазминогенски активатор (тПА) системски протокол (2,5-5 mg тПА интравенски на сат до максималне дозе од 50 mg);
4. Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза са применом тПА (преко катетера 1,5-2,5 mg на сат до максималне дозе од 50 mg);

Пацијенти су регрутовани по типу „згодног узорка“, односно сви који су испунили критеријуме укључења и искључења, су укључени у формирању групе пацијената са плућном тромбоемболијом, те су касније подељени у подгрупе на основу терапијског режима.

У студији су учествовали пацијенти који испуњавају следеће критеријуме за укључивање:

1. пацијенти са скенерском пулмоангиографијом, на којој је доказана плућна тромбоемболија,
2. пунолетни пацијенти, оба пола;

Критеријуми за искључивање пацијената из клиничког испитивања су следећи:

1. озбиљни коморбидитети,

2. пацијенти са другим акутним кардиоваскуларним болестима;

У студији су анализирани социодемографске карактеристике, старост и пол. Такође су анализирани најзначајнији лабораторијски показатељи код плућне тромбоемболије: срчана фреквенца и крвни притисак, систолни притисак у десној комори, натриуретски пептид, гломеруларна филтрација, хемоглобин и број леукоцита у крви.

Посматрани су и фактори ризика за поновно крварење код плућне тромбоемболије: *PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)* скор: пушачки статус, присуство малигнитета, висок индекс телесне масе, присуство дубоке венске тромбозе, периферна артеријска болест, коронарна болест, дијабетес, ранија крварења, мождани удар, анемија, хронична опструктивна болест плућа, хронична срчана инсуфицијенција и смањена сатурација кисеоником.

Скенерске пулмоангиографије су рађене у Институту за радиологију Војномедицинске академије на апаратима *128- и 160- slice MSCT Toshiba Aquilion™ PRIME* по протоколу за скенерску пулмоангиографију.

Препроцедурална верификација плућне тромбоемболије се заснивала на скенерској пулмоангиографији, рађеној на *128- и 160 -slice Toshiba MSCT (field of view (поље реконструкције): 35 cm, section thickness (дебљина пресека): 1 mm, contrast material volume (запремина апликованог контраста): 70 ml, и contrast material injection rate (брзина апликације контрастног средства): 4 ml/s).*

Пацијент путем кубиталне вене прима интравенску ињекцију јодног контрастног средства под високим протоком, уз помоћ ињекционе пумпе. Користећи тзв. *trigger* тј. окидач постављен на плућној артерији, када присуство контраста достигне максимум у плућној артерији, почиње скенирање грудног коша.

Интервенције су вршене у ангиосали Одељења за интервентну васкуларну радиологију, Института за Радиологију Војномедицинске академије, на апарату *Siemens Zee*. Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза је примењена уз помоћ *EkoSonic® MACH4 Endovascular Device-a*. *EkoSonic® MACH4 Endovascular Device-a* у основи представља уређај који, користећи оригинални систем катетера, омогућава селективну транскатетерску тромболизу, уз коришћење ултразвучног таласа, чиме се повећава ефекат тромболитичког средства. Састоји се од три дела – (*Intelligent Drug Delivery Catheter (IDDC), MicroSonic Device (MSD) и EkoSonic Control Unit - PT-3B Control Unit (CU)*);

Коришћен је или трансфеморални или трансјугуларни приступ. Пункција је вршена тзв. Селдингером техником, уз пласирање уводника, дијаметра 6F (*Merit Medical*[®]). Потом се водич жицом дужине 150 mm, пречника 0,035 In, и дијагностичким тзв. *Pigtail* катетером дијаметра 5 F (*Cordis*[®]), као подршком жици, пролазило кроз десну преткомору, потом кроз десну комору, да би се ушло у главно стабло плућне артерије, односно у неку од њених грана.

Након тога је извођена пулмоангиографија, чиме је прецизније документован поремећај плућне васкуларне мреже. Затим је преко водич жице пласиран *IDDC* катетер (дужине терапијске зоне 12 или 30 cm) у жељену грану плућне артерије, а кроз *IDDC* пласиран је *MSD*.

После интервенције, пацијент је смештан на Клинику за ургентну и интерну медицину. Ту је вршено повезивање пласираних катетера и *EkoSonic Control Unit (PT-3B Control Unit)*, уз мониторинг пацијента.

Праћено је укупно преживљавање пацијената и хемодинамска нестабилност током 30 дана након терапије и преживљавање пацијената и хемодинамска нестабилност 30 дана након терапије у односу на узрок смрти (плућна тромбоемболија или не).

Праћена је и појава новог великог крварења током 7 дана након терапије, као и анатомско место појаве крварења. Велико крварење према *ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)* критеријумима је летално крварење, симптоматско крварење у критичној зони или органу (интракранијално, интраспинално, интраокуларно, ретроперитонеално, интраартикуларно, перикардно или интрамускуларно са компартмент синдромом), односно крварење које доводи до пада хемоглобина од 2 g/dl или више, или за које је неопходна трансфузија две или више јединица крви или еритроцита.

На основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80%, вероватноћа α грешке 0,05, двострано тестирање, једнаке величине група) да би се пронашла значајна разлика у стопи појаве крварења након терапије између група на ултразвуком олакшаној тромболизи и групи на системској тромболизи код пацијената са акутном плућном тромбоемболијом (стопа великих крварења током првих 30 дана од терапије код ултразвуком олакшаном тромболизом је 2%, док је код системске тромболизе 11%) израчуната је потребна величина узорка хи квадрат тестом, користећи *G*Power 3.1*, од 31 пацијента по групи.

Статистичка анализа података је урађена у статистичком програму *PASW Statistics*, верзија 18. Атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци, а статистичка значајност тестирана *Chi-square* тестом. Континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности \pm стандардне девијације, а статистичка значајност тестирана *Student t* тестом за независне или зависне узорке или *Mann-Whitney* тестом или *Wilcoxon* тестом, у зависности од нормалности расподеле проверене на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста. Коришћени су и *ANOVA* тестови и непараметарске алтернативе (*Kruskal-Wallis* или *Fridman* тест). Веза између потенцијалних фактора ризика и исхода је испитана униваријантном и мултиваријантном логистичком регресијом, и изражена као *odds ratio*. Корелација између варијабли је испитана уз помоћ *Pearson*-ове или *Spirman*-ове корелације, а јачина процењивана као: веома јака $r > 0,5$; средње јака $r = 0,3-0,49$; слаба $r < 0,29$. Анализа преживљавања је рађена уз помоћ *Kaplan-Meier* анализе и *Log-Rank* теста.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА су показали, да је ултразвуком олакшана катетерска тромболиза једнако безбедан за примену као и остала три начина лечења уз већу ефикасност у смислу смањења смртног исхода и хемодинамске декомпензације.

Посматрајући смртни исход и појаву декомпензације унутар тридесет дана од отпочињања терапије, без обзира на узрок, или само као последица плућне тромбоемболије, видимо да су лошији и слични резултати у две групе: група са антикоагулантном терапијом и група са спором инфузијом стрептокиназе. С друге стране значајно бољи резултати су забележени у групи са спорим тПА системским протоколом, док је најбољи резултат (без смртног исхода и појаве декомпензације) забележен у групи са ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом. Ови резултати нарочито добијају на значају, ако се има на уму, да је управо група са ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом имала хемодинамски највеће оптерећење (сistolни притисак у десној комори је код пацијената лечених ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом био $60,50 \pm 17,68$ mmHg), а самим тим и највећи ризик за развијање декомпензације тј. смртни исход, а да су у овој групи, ако се има у виду преживљавање и појава декомпензације, постигнути најзначајнији резултати.

Упоредном анализом преживљавања пацијената сва четири терапијска протокола када се као главни исход посматра декомпензација или смртни исход током првих 30 дана од почетка терапије, узрокованих само плућном тромбоемболијом, онда видимо да између

група постоји статистички значајна разлика у преживљавању, $p=0,007$. Највише је смртних случајева или декомпензација, узрокованих плућном тромбоемболијом, било у групи са спором инфузијом стрептокиназе и у групи пацијената са антикоагулантном терапијом, по 18,5%. У групи са спорим тПА системским протоколом било је 2,6% пацијената. У групи са ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом није било ни једног пацијента са смртним исходом или декомпензацијом која је узрокована плућном тромбоемболијом у првих месец дана након започињања терапије.

Ако се групе посматрају у односу на појаву новог крварења након саме интервенције, а као исход посматра само велико крварење током првих 7 дана од почетка терапије, онда видимо да између група постоји статистички значајна разлика. У групи са ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом 21,9% (7/32) пацијената је имало овај исход. Мање је било оваквих пацијената у групи са системском инфузијом стрептокиназе, 15,9% (7/44), и скоро идентично у групи са спорим тПА системским протоколом 15,8% (6/38). У групи са антикоагулантном терапијом, било је најмање пацијената са великим крварењем, 2,4% (3/123) у првих седам дана након отпочињања терапије.

Међутим ако се сагледа дистрибуција великих крварења у односу на локализацију, онда се може видети да је у групи са ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом, од описаних седам крварења, једно било у гастроинтестиналном тракту. Осталих шест крварења су она која су настала на месту интервенције, локална крварења, али су због озбиљности задовољавала критеријуме за велика крварења, па су уврштена у анализу. Појава крварења на месту пункције, се можда може делимично приписати чињеници да је у овој групи била најчешћа употреба антикоагулантне терапије (53,1%), наспрам 28,9% у групи са спорим тПА системским протоколом, 33,3% у групи са антикоагулантном терапијом, и 34,1% у групи са системском инфузијом стрептокиназе. Стога се условно може говорити о само једном великом крварењу у групи са ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом, при чему се радило о гастроинтестиналном крварењу, што представља 3,13%. Оно што се такође мора нагласити је појава интрацеребралне хеморагије, као најопаснијег облика крварења. Интрацеребрална хеморагија није забележена у групама са антикоагулантном терапијом, са спором инфузијом стрептокиназе и ултразвуком олакшаном катетерском тромболизом. У групи са спорим

tПА системским протоколом забележене су две интрацеребралне хеморагије, што чини 5,2%.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** анализирани су добијени резултати и поређени са подацима из литературе у овој области. Коментари добијених резултата су врло детаљно дискутовани, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

ЛИТЕРАТУРА је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитирано је 149 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- Ултразвуком олакшана катетерска тромболиза је безбедна за примену код пацијената са плућном тромбоемболијом интермедијарно високог ризика.
- Посматрајући резултате укупног преживљавања и појаве хемодинамске декомпензације, код пацијената третираних ултразвуком олакшаном катетерском тромболизми код пацијената код којих је примењен Спори тПА системски протокол, постигнути су најбољи резултати, при чему су пацијенти третирани ултразвуком олакшаном катетерском тромболозом, били хемодинамски најоптерећенији.
- Посматрајући резултате преживљавања и појаве хемодинамске декомпензације узрокованих само плућном тромбоемболијом, поново су код пацијената третираних ултразвуком олакшаном катетерском тромболозом и Спорим тПА системским протоколом постигнути најбољи резултати.
- Захваљујући чињеници да се ради о ендоваскуларној методи, ултразвуком олакшана катетерска тромболиза омогућава примену мањих доза тромболитичких средстава (25 mg у поређењу са 50 mg спорим тПА системским протоколом) с обзиром да се тромболитик апликује локално, а не системски.
- Комбинацијом локалне примене тромболитика и мање апликоване дозе смањује се проценат компликација тромболитичке терапије, пре свега тежа крварења, а посебно најтежи облик тешких крварења, интрацеребрална хеморагија. Крварења која су забележена у раду су пре свега локалног карактера (на месту пункције).
- Ово истраживање пружа допринос разматрању ултразвуком олакшане катетерске

тромболизе, као ендоваскуларног третмана пацијената са плућном тромбоемболијом, интермедијарног ризика, уз даља неопходна поређења са осталим методама директне транскатетерске тромболизе и механичке тромбектомије

2.6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог истраживања су значајни са аспекта сагледавања и издвајања предиктора који утичу на појаву депресије код старих, а могу послужити као основа у креирању планова и предлога превентивних приступа.

2.7. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације публиковани су као оригинално истраживање у међународном часопису индексираном на SCI листи категорије M23:

Sekulic I, Dzudovic B, Matijasevic J, Batranovic U, Rusovic S, Mihajlovic M, Miladinovic U, Rancic N, Subotic B, Novicic N, Gavrilovic S, Boskovic-Sekulic J, Obradovic S. Ultrasound assisted thrombolysis in intermediate-risk patients with pulmonary thromboembolism. *Acta Cardiologica* 2019; doi: 10.1080/00015385.2019.1646850. **M23 IF 0,951**

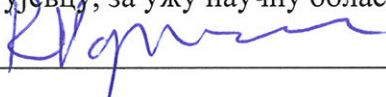
ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације др Игора Секулића под насловом „Упоредна анализа ефикасности и безбедности четири терапијска протокола у лечењу болесника са интермедијарно високим ризиком од плућне тромбоемболије“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

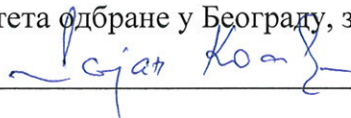
Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Игора Секулића, урађена под менторством проф. др Слободана Обрадовића, представља оригинални научни допринос и као таква је од научног и практичног значаја за утврђивање значаја ултразвуком олакшане катетерске тромболизе у односу на антикоагулантну терапију и системску тромболитичку терапију, код пацијената са акутном интермедијарном ризичном групом плућне тромбоемболије. Комисија предлаже Наставно–научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Упоредна анализа ефикасности и безбедности четири терапијска протокола у лечењу болесника са интермедијарно високим ризиком од плућне тромбоемболије“ кандидата др Игора Секулића, буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

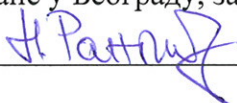
Доц. др Радиша Војиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Радиологија, председник



Доц. др Дејан Костић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Радиологија, члан



Доц. др Немања Ранчић, доцент и научни сарадник Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Фармакологија, члан



У Крагујевцу, 28.11. 2020. године