

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-12209/3-5, од 25. 11. 2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Марије Поповић, под називом:

„Дугорочна ефикасност и сигурност перкутаних коронарних интервенција код стабилних, хемодинамски значајних стеноза коронарних артерија“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Виолета Ирић-Ћупић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука за ужу научну област Интерна медицина,
3. **Доц. др Небојша Тасић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Марија Поповић (рођена Вељовић) је рођена у Крагујевцу 18. 10. 1974. године, где је завршила основну и средњу школу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу је уписала 1993. и исти завршила 1999. године са просечном оценом 8.62, чиме је стекла звање доктора медицине. Након положеног стручног испита 2000. године уписала је волонтерску специјализацију из интерне медицине на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу и исту завршила 2006. године. Фебруара 2015. године уписала је субспецијалистичке студије из кардиологије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу.

Др Марија Поповић је радила у средњој медицинској школи „Сестре Нинковић“ у Крагујевцу од октобра 1999. до децембра 2000. године као професор патологије, фармакологије и инфективних болести. Од децембра 2000. до маја 2006. године је радила у Служби хитне медицинске помоћи као лекар опште праксе. Од маја 2006. до априла 2009. године је радила у специјалистичкој служби Дома здравља у Крагујевцу као специјалиста интерне медицине, а од априла 2009. године ради на Клиници за кардиологију КЦ „Крагујевац“ као специјалиста интерне медицине. Завршила је обуку из ехокардиографије у КЦ „Србије“ у периоду мај-јуни 2010. године.

Уписала је магистарске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 1999. године и положила све програмом предвиђене испите са просечном оценом 10. 2005. године прелази на трећу годину докторских академских студија Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, смер Кардиологија и полаже усмени докторантски испит у мају 2012. године.

Говори енглески језик, познаје рад на рачунару.

Удата, мајка двоје деце.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Дугорочна ефикасност и сигурност перкутаних коронарних интервенција код стабилних, хемодинамски значајних стеноза коронарних артерија“

Предмет: Утврђивање ефикасног и сигурног начина лечења стабилне форме коронарне болести код болесника са функционално значајним коронарним стенозама, процењено кроз ехокардиографске параметре глобалне систолне и дијастолне функције леве коморе и кроз појаву великих коронарних догађаја

Хипотеза: Перкутане интервенције (*Per Cutaneous Interventions* - PCI) су процедуре са оптималном медикаментном терапијом и представљају сигурну и ефикасну методу лечења стабилне ангине пекторис, процењену кроз велике срчане догађаје и ехокардиографске параметре, у односу на изоловани оптимални медикаментни вид лечења

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату је објављен један рад у целини за штампу у рецензираном часопису, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Popović M, Tasić M, Grubiša M. Efficacy and safety of IVUS guided percutaneous coronary interventions. Ser J Exp Clin Res 2015; 16(2): 115-20 M52=1.5 бод

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

У нашој популацији не постоје студије које анализирају дугорочну ефикасност перкутаних коронарних интервенција (PCI) са оптималном медикаментном терапијом у односу на искључиви третман оптималном медикаментном терапијом стабилне форме коронарне болести, а код присуства инвазивно доказаних хемодинамских лезија. На основу резултата FAME I студије (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention-Фракциона резерва протока према ангиографски вођеним перкутаним коронарним интервенцијама), и FAME II студије (Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention plus Optimal Medical Treatment versus Optimal medical treatment Alone in Patients with Stable Coronary Artery disease - Перкутана коронарна интервенција (Fractional Flow Reserve - FFR позитивних пацијената уз оптималну медикаментну терапију у односу на искључиви третман оптималном медикаментном терапијом код пацијената са стабилном формом коронарне болести), доказана је ефикасност PCI процедура у третману функционално значајних стеноза у односу на оне које то нису, као и мањи интензитет ангинозних тегоба. FFR- Fractional Flow Reserve представља додатну дијагностичку процедуру у интервентној кардиологији, која подразумева мерења притисака изнад и испод сужења у коронарној артерији и утврђивања да ли то сужење прави исхемију миокарда или не. Примењује се код интермедијарних стеноза (50% пречника крвног суда), а да би се утврдило да ли та сужења могу да компромитују проток крви у физичком напору. Изводи се тако што се кроз катетер постави

танка жица која на врху има манометар који мери притисак пре и после стенозе. Добијене вредности су од 0 до 1, са вредностима 1 у случају нормалних коронарних судова. Вредност од 0.8 је еквивалент индуцибилној исхемији (специфичност 100%), док је вредност изнад 0.8 знак непостојања индуцибилне исхемије. У литератури не постоје ни поуздани подаци о дугорочном ефекту једног од ова два вида лечења на укупну и регионалну систолну функцију леве коморе као мерила клинички немих догађаја и на дијастолну дисфункцију леве коморе као иницијалног ултразвучног параметра исхемије миокарда, а која претходи развоју глобалне систолне функције леве коморе. Нема ни поузданих доказа о статистички значајном смањењу великих срчаних догађаја у зависности од избора начина лечења. Оптимална медикаментна терапија није до краја дефинисана и постоје извесне разлике у актуелним препорукама утицајних светских кардиолошких удружења. Она се може пратити кроз контролу најчешћих коморбидитетних стања као фактора ризика за прогресију и погоршање коронарне болести, као што су ниво липида у серуму и вредност крвног притиска са једне, односно присуство и прогресија ангинозних тегоба са друге стране. Објективизација ефикасности лечења може се постићи ехокардиографским праћењем систолне функције леве коморе. Глобална функција леве коморе може се изразити кроз вредност ејекционе фракције, док се регионална изражава кроз вредност индекса скор сегментне покретљивости (WMSI). WMSI (wall motion score index-индекс скор сегментне покретљивости леве коморе) је семиквантитативна анализа регионалне систолне функције и израчунава се као сума скор подељена са бројем анализираних сегмената. Као најбоља опција је понуђен модел од 16 сегмената за визуелну семиквантитативну анализу покрета зидова леве коморе. Сваки сегмент леве коморе се индивидуално анализира и оцењује на основу покретљивости. Сегмент са нормалним покретима или хиперкинезијом добија скор 1, са хипокинезијом скор 2, са акинезијом скор 3, са дискинезијом скор 4 и анеуризмом (дијастолна деформација) скор 5. Збир добијених вредности за све сегменте представља скор сегментне покретљивости леве коморе. Дељењем скор са бројем сегмената добија се индекс скор сегментне покретљивости леве коморе (WMSI), чија је вредност 1 код нормалне леве коморе, а изнад 1 код патолошке леве коморе. Дијастолна функција леве коморе се изражава мерењем трансмитралног протока. Према профилу трансмитралног протока, дијастолна дисфункција се степенује као: I (блага), II (умерена-псеудонормализација) и III (тешка-рестриктивно пуњење). Клинички неми догађаји се могу процењивати падом ЕФ и погоршањем сегментне покретљивости, изражене кроз скор индекса сегментне покретљивости. Праћењем липидног статуса, мерењем вредности крвног притиска, као и утврђивањем присуства и изражености тегоба кроз CCS класификацију, процењује се ефикасност оптималне медикаментне терапије. CCS класификацију је дало Канадско кардиоваскуларно удружење (Canadian Cardiovascular Society-CCS), ради бољег и прецизнијег оцењивања тежине ангинозних тегоба, а на основу анамнестички добијених података.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Велики коронарни догађаји су дефинисани као нестабилна ангина пекторис, инфаркт миокарда са ST и без ST елевације, срчана смрт, као и потреба за реваскуларизацијом (аорто коронарни бајпас графт - CABG или PCI процедура). У овој

студији ће бити постигнут висок степен хомогенизације група које се пореде када су у питању антропометријске одлике, као што су старост, пол и ВМІ, затим ангиографске, што се односи на присуство распрострањености болести, тј. једносудовна, двосудовна и вишесудовна болест. Клиничке одлике су представљене кроз претходне догађаје, као што је прележани инфаркт миокарда, односно ехокардиографске, изражене кроз вредност ејекционе фракције (ЕФ), по којима ће бити постигнута хомогенизација група. Варијабле које ће се пратити између поменутих група су нови велики коронарни догађаји, израженост ангинозних тегоба, промена вредности ЕФ, као и регионални испади у кинетици леве коморе.

Циљ и хипотезе студије

Главни циљ истраживања је утврђивање ефикасног и сигурног начина лечења стабилне форме коронарне болести код болесника са функционално значајним коронарним стенозама, процењено кроз ехокардиографске параметре глобалне систолне и дијастолне функције леве коморе и кроз појаву великих коронарних догађаја.

Главна хипотезе истраживања је да PCI процедуре са оптималном медикаментном терапијом представљају сигурну и ефикасну методу лечења стабилне ангине пекторис, процењену кроз велике срчане догађаје и ехокардиографске параметре, у односу на изоловани оптимални медикаментни вид лечења

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У нашој популацији не постоје студије које анализирају дугорочну ефикасност перкутаних коронарних интервенција у односу на оптималну медикаментну терапију. Резултати FAME II студије показују непостојање статистички значајне разлике у великим коронарним догађајима и преживљавању током прве и друге године код пацијената третираним PCI процедурама у односу на пацијенте третиране само оптималном медикаментном терапијом, али је квалитет живота бољи у групи подвргнутој реваскуларизацији. У литератури нема података о ефекту једног од ова два вида лечења на глобалну и регионалну систолну функцију, као показатеља клинички немих догађаја.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Клиничка, опсервациона, ретроспективно-проспективна кохортна студија.

Популација која се истражује

Популацију представљају пацијенти са доказаним функционално значајним стенозама мерењем коронарне резерве протока инвазивном методом. Кохорте су формиране на основу терапијског приступа. Једну кохорту чине пацијенти лечени медикаментозно, а другу интервентно перкутаном коронарном интервенцијом са имплантацијом стента. Избор терапијског приступа вршиће се наизменично у односу 2:1 за перкутани приступ. Пацијенти ће се пратити три године након укључења у студију у амбуланти интервентне кардиологије. Први пацијенти су укључени у студију 12.01.2012.године.

У студији ће бити коришћен „згодни” узорак (испитаници које задовољавају критеријуме за укључивање). Неинвазивне дијагностичке процедуре изводи кандидат, а инвазивне дијагностичке процедуре ментор кандидата.

Експериментални протокол је одобрен од стране Етичког комитета КЦ „Крагујевац“.

Материјал и методе

Пацијенти ће бити регрутовани након спроведене селективне коронарографије и планиране инвазивне функционалне дијагностике услед постојања граничних стеноза на ангиограму.

Током следеће хоспитализације ради заказане елективне дијагностичке инвазивне процедуре, пацијентима ће се узети узорак крви за рутинске лабораторијске анализе које подразумевају вредности липида у серуму, параметра инфламације кроз вредност CRP-а (C reactive protein), фибриногена и броја леукоцита, као и вредност NT-proBNP.

На основу узетих анамнестичких података о карактеристикама ангинозног бола, пацијенти ће бити класификовани према Канадском кардиоваскуларном удружењу (Canadian Cardiovascular Society - CCS) у једну од четири групе. Спровешће се антропометријска мерења са одређивањем телесне тежине и висине. Верификоваће се старост и пол пацијента. Одредиће се биохемијски параметри из узорка пуне крви и то одређивање укупног холестерола (tHol), HDL-холестерола и триглицерида (TAG), а из њих ће бити израчунаван LDL-холестерол према формули (уз услов да је ниво TAG < 4,5 mmol/l): $LDL = tHol - HDL - TAG / 2,2$.

Свим пацијентима биће урађена почетна ехокардиографска студија која подразумева мерење ЕФ по Симсону и одређивање индекса скорa сегментне покретљивости леве коморе. Пратиће се појава дијастолне дисфункције, као иницијалног ултразвучног параметра исхемије миокарда и предиктора развоја глобалне систолне дисфункције леве коморе.

На основу инвазивне процене функционалне резерве протока (FFR-Fraction Flow Reserve) и измерених вредности, пацијенти у обе групе су FFR позитивни, тј вредност FFR-а је мања од 0.8.

Варијабле које ће се мерити у студији су (на основу стандардног упитника): основне карактеристике испитаника - животна доб, пол, претходни коронарни догађаји, индекс телесне масе (телесна тежина и висина), клинички биохемијски параметри (Le, фибриноген, CRP), кардиоспецифични ензими (СК, СК-МВ и тропонин), NT-proBNP (као сензитиван маркер присуства дисфункције леве коморе код асимптоматских болесника), липидограм (одређивањем укупног холестерола (tHol), HDL и триглицерида (TAG), а из њих ће бити израчунаван LDL према формули (уз услов да је ниво TAG < 4,5 mmol/l): $LDL = tHol - HDL - TAG / 2,2$), ЕКГ, мерење ТА, ангинални статус изражен кроз CCS класификацију, ејекциона фракција, индекс скорa зидне покретљивости и дијастолна функција леве коморе.

У раду ће се користити мере дескриптивне статистике: аритметичка средина, стандардна девијација, медијана, кватили, фреквенце и проценти. За поређење средњих вредности варијабли користиће се Т тест за независне узорке и Man-Witнијев тест. Повезаност варијабли ће се испитивати помоћу помоћу Pearsonовог коефицијента корелације. Карпан Мејерова крива ће се користити за представљање преживљавања и кумулативне инциденције догађаја у периоду праћења

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

У досадашњој доступној литератури постоје извесне несугласице у адекватном третману стабилне ангине пекторис када је о перкутаним коронарним интервенцијама (PCI) реч. У нашој популацији не постоје студије које анализирају дугорочну ефикасност PCI у односу на оптималну медикаментну терапију. Праћењем липидног статуса, мерењем вредности крвног притиска, као и утврђивањем присуства и изражености тегоба кроз CCS класификацију, процењује се ефикасност оптималне медикаментне терапије. Кроз велике коронарне догађаје, очуваност EF, збирни индекс зидне покретљивости и појаву дијастолне дисфункције леве коморе, процењује се ефикасност једног од два вида лечења водећи рачуна о локализацији коронарне болести, тј. да ли се ради о једносудовној, двосудовној или вишесудовној болести, односно о иницијалној вредности EF и претходно прележаних коронарних догађаја дефинисаних као инфаркт миокарда и реваскуларизација.

2.9. Оквирни садржај дисертације

У овој студији пратиће се пацијенти којима је индикована коронарографија у амбуланти интервентне кардиологије КЦ „Крагујевац“, под дијагнозом стабилне ангине пекторис. Након коронарографије и утврђивања ангиографски значајне стенозе ($\geq 50\%$), урађено је функционално мерење резерве коронарног протока (FFR). У случају позитивног налаза ($FFR \leq 0,8$ као доказ функционално значајне стенозе), пацијенти су наизменично (2:1 за PCI у односу на медикаментни приступ), одређивани за један од два начина третмана коронарне болести. Пре спроведене процедуре, свим пацијентима је урађена лабораторијска дијагностика: параметри запаљења, липидограм, кардиоспецифични ензими и NT-proBNP. Урађен је електрокардиограм (ЕКГ) и базична ехокардиографска студија са одређивањем ејекционе фракције, индекса сегментне покретљивости и процене дијастолне функције леве коморе. 12-24h након процедуре, поновљени су кардиоспецифични ензими и ЕКГ. Планиране посете су након једног месеца, шест месеци, једне, две и три године. На визитама се ради ЕКГ, липидограм и оцењује субјективно стање пацијента на основу анамнестичких података. Контролна ехокардиографска студија се спроводи на крају истраживања или након великог коронарног догађаја. Дискреционо право лекара омогућава корекцију медикаментне терапије или одлуку о PCI процедури у групи пацијената са медикаментним приступом, односно рекоронарографију и евентуалну PCI процедуру у групи са иницијалном интервентном процедуром, током читавог периода праћења.

Укупни резултати овог истраживања дали би оцену дугорочне ефикасности и сигурности PCI процедура у односу на медикаментни приступ. Пацијенти су подељени у две групе. Прву групу чине пацијенти са оптималним медикаментним приступом и без PCI процедуре. Другу групу чине пацијенти са оптималном медикаментном терапијом и спроведеном PCI процедуром. Планирана је хомогенизација група када су иницијални антропометријски, лабораторијски, ехокардиографски, клинички и ангиографски параметри у питању, као и вредности FFR мерења.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Владимир Милорадовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Интерна медицина - кардиологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Виолета Ирић-Ћупић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука за ужу научну област Интерна медицина,
3. **Доц. др Небојша Тасић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Марије Поповић, 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 дефинише најбољи начин ефикасног и сигурног лечења стабилне форме коронарне болести код болесника са функционално значајним коронарним стенозама, процењено кроз ехокардиографске параметре глобалне систолне и дијастолне функције леве коморе и кроз појаву великих коронарних догађаја.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Марије Поповић бити од великог научног и практичног значаја у смислу проучавања нових терапијских смерница у кардиологији.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Марије Поповић под називом „**Дугорочна ефикасност и сигурност перкутаних коронарних интервенција код стабилних, хемодинамски значајних стеноза коронарних артерија**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

Проф. др Виолета Ирић-Ћупић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука
за ужу научну област Интерна медицина

Доц. др Небојша Тасић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за
ужу научну област Интерна медицина

У Крагујевцу, 11. 01. 2016.