

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 njego va 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 značajnog 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 preživljavanja (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 preživljavanja. Analizom pojave MACE u odnosu na stepen SDLK zaključeno je da su bolesnici sa EF 30% imali statistički značajno najvišu verovatnoću pojave 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 pojave MACE, odnosno najduže praćenje 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 kraćim ishemijskim vremenom u poredjenju 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 najkraćim 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 <math>40\%</math> 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 <math>40\%</math>, 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 mogli 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.

lanovi Komisije:

Prof. dr Predrag Mitrovi

---

Prof. dr Branislav Stefanovi

---

Prof. dr Zorana Vasiljevi -Pokraj i

---

Mentor:

Prof. dr Mihailo Mati

---