

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03-MM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije

pod naslovom:

**„PROGNOZA BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM I VIŠESUDOVNOM
KORONARNOM ARTERIJSKOM BOLEŠĆU LEČENIH PERKUTANIM
KORONARNIM INTERVENCIJAMA“**

kandidata dr Marije Mirković, zaposlene u Opštoj bolnici Valjevo, Odeljenju kardiologije.

Mentor je Prof. Dr Milan Nedeljković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branko Beleslin, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ana Đorđević-Dikić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloje Tomašević, profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Marije Mirković napisana je na ukupno 81 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 22 tabele i 23 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i priloge.

U **uvodu** je definisano šta je to perkutana koronarna intervencija (PCI), indikacije za PCI, opisana je procedura izvođenja PCI, vrste stentova, kao i adekvatna procena rizika u lečenju i informisanju pacijenata kod kojih je planira hirurška revaskularizacija miokarda ili PCI. U uvodu disertacije objašnjen je SYNTAX skor koji predstavlja široko prihvaćeni način angiografskog kvantifikovanja koronarne arterijske bolesti (CAD). Prvobitno je razvijen kao metod kvantifikovanja ekstenzivnosti i angiografske kompleksnosti CAD u cilju odlučivanja

o optimalnom načinu revaskularizacije miokarda (hirurška revaskularizacija miokarda ili perkutana koronarna intervencija). Naknadno je u većem broju studija dokazan i kao prognostički marker smrtnosti, odnosno pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja ili kliničkih entiteta kao što su no-reflow fenomen ili kontrastom izazvana bubrežna nefropatija. Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) i dijabetes melitusom (DM) imaju povećan rizik za pojavu velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (VNKD) nakon perkutane koronarne intervencije (PCI), a koji je nedovoljno višedimenzionalno procenjen u odnosu na vrstu i težinu AKS i/ili DM i angiografske nalaze.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u: 1. određivanju prediktivne kliničke vrednosti modifikovanog SYNTAX skora i SYNTAX skora na jednogodišnju pojavu glavnog neželjenog koronarnog i cerebrovaskularnog događaja kod bolesnika sa dijabetes melitusom (sa dijagnozom dužom od jedne godine i višesudovnom bolešću) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) lečenih metodom PCI. 2. Upoređivanju prediktivne kliničke vrednosti modifikovanog SYNTAX skora i SYNTAX skora na jednogodišnju pojavu glavnog neželjenog koronarnog i cerebrovaskularnog događaja kod bolesnika sa dijabetes melitusom (sa dijagnozom dužom od jedne godine i višesudovnom bolešću) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) lečenih metodom PCI.

U poglavlju **materijal i metode** dizajnom studije definisana je prospektivna opservaciona studija preseka pojave VNKD u periodu od godinu dana nakon sprovedene PCI kod pacijenata sa DM i AKS, a kojima su u periodu PCI evidentirani sledeći faktori rizika: 1) metaboličke varijable – glikozilirani hemoglobin (HbA1c), ukupni holesterol, trigliceridemija; 2) endokrinološke varijable – terapija DM, tip DM; 3) modaliteti AKS 4) radiološke / anatomske varijable – SYNTAX skor i 5) kliničke varijable u modifikovanom ACEF skoru i klinički SYNTAX skor. VNKD evidentirani su do godinu dana posle PCI. *Kriterijumi za uključenje pacijenata* u studiju bili su : 1) da se leče od DM duže od jedne godine, 2) da imaju višesudovnu koronarnu arterijsku bolest, 3) da su stariji od 18 godina 4) da imaju AKS, i to: a) prema elektrokardiografskim promenama AKS sa ST elevacijom ili AKS bez ST elevacije, b) prema pozitivnosti kardiospecifičnih biomarkera u krvi i karakterističnog nalaza u 12 kanalnom elektrokardiogramu 1) akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom ili bez ST elevacije i 2) nestabilnu anginu pectoris (kardiospecifični biomarkeri negativni) i koji se završavaju Q zubcem ili bez Q zubca u EKG-u. Pacijenti sa bolešću glavnog stabla, prethodno urađenom PCI ili CABG procedurom ili pacijenti sa kardiogenim šokom, nisu bili uključeni u studiju.

Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Opšte bolnice Valjevo i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a sprovedena je u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Jasno su definisani kriterijumi za uključenje ispitanika u studiju, kao i kriterijumi za isključenje. Statistički alati korišćeni u istraživanju jasno i detaljno su objašnjeni u ovom poglavlju, kao i način formiranja skale za procenu rizika.

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

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 80 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati ove studije izneseni su jasno i detaljno. U studiju je uključeno 136 bolesnika sa dijabetesom i višesudovnim AKS, lečenih PCI.

Jednogodišnjom Kaplan Meier krivom preživljavanja bez MACE bolesnika sa dijabetesom i višesudovnom koronarnom arterijskom bolešću lečenih PCI, pokazano je da je prosečno vreme preživljavanja ovih bolesnika bez MACE bilo 7 meseci. U poređenju sa bolesnicima bez MACE, bolesnici sa MACE češće su imali neregulisani dijabetes ($HbA1c > 8\%$) i srčanu insuficijenciju ($LVEF < 40\%$), češći SYNTAX skor > 21 i modifikovani ACEF skor > 1.38 , češći klinički SYNTAX skor > 28.98 , značajno ređe urađen pPCI, a imali su i ređu ugradnju stenta kod bolesnika sa UAP, odnosno bolesnika sa NSTEMI. Univarijantnim testiranjem, u svim preostalim nominalnim obeležjima nije pronađena značajna razlika u distribuciji ishoda između pacijenata sa MACE u odnosu na pacijente bez MACE. Primenom multivarijantne binominalne regresije identifikovana su četiri nezavisna faktora rizika i jedna interakcija između dva faktora rizika za MACE, a posle čega su dodeljeni odgovarajući bodovi za formiranje MACERI: (1) modifikovani ACEF skor > 1.38 ; + 4 boda; (2) UAP; + 2 boda; (3) SYNTAX skor > 21 ; + 3 boda; (4) $HbA1c > 8\%$; + 2 boda i (5) interakcija između terapije insulinom i triglicerida ≥ 2.3 mmol/L; + 5 bodova. $MACERI > 7$ bio je kriterijum za otkrivanje vrlo visokog MACE rizika, koji je odgovarao procenjenoj verovatnoći (ili individualnom riziku za pacijenta) za $MACERI > 0.44$. Na osnovu procenjenog 95% intervala pouzdanosti za $MACERI$ "cut point" u MACE detekciji formirana su tri nivoa rizika za pacijenta, i to kao: 1) nizak rizik; 2) povećan rizik i 3) vrlo visok rizik. Navedeni model pokazao je umerenu meru

valjanosti (Nagelkerke R Square = 0.537), vrlo dobre diskriminacione karakteristike c statistik = 0.879 i vrlo dobru adekvatnost (Hosmer-Lemeshowov $\chi^2 = 8.271$; p = 0.219) Prosečni MACERI u grupi bolesnika bez MACE bio je 4.65 ± 3.14 , dok je u grupi bolesnika sa MACE bio 9.62 ± 2.85 .

DeLong metodom pronađena je razlika u površini ispod ROC krive za MACERI u odnosu na površinu ispod ROC krive za SYNTAX skor. Takođe je pronađena razlika u površini ispod ROC krive za MACERI u odnosu na površinu ispod ROC krive za modifikovani ACEF skor. MACERI je imao veću površinu ispod krive u odnosu na površine ispod ROC krivih za gore navedene skorove. Međutim, nije bilo razlike između površine ispod ROC krive za MACERI u odnosu na površinu ispod ROC krive za klinički SYNTAX skor.

Pored MACERI, konstruisan je i MACERI II, a koji je takođe dobijen multivarijantnom binarnom logističkom regresijom. Ovim modelom identifikovana su tri nezavisna faktora rizika i dve interakcije između dva faktora rizika za MACE. Bodovi su dodeljeni na sledeći način: (1) modifikovani ACEF skor > 1.38; + 3 boda; (2) UAP bez ugradnje stenta; + 7 bodova; (3) SYNTAX skor >21; + 3 boda; (4) trosudovna bolest; + 3 boda i (5) interakcija između terapije insulinom i triglicerida ≥ 2.3 mmol/L; + 5 bodova. Navedeni model pokazao je solidnu meru valjanosti (Nagelkerke R Square = 0.681), vrlo dobre diskriminacione karakteristike i vrlo dobru adekvatnost (Hosmer-Lemeshowov $\chi^2 = 3.876$; p = 0.693). MACERI II >3 bio je kriterijum za otkrivanje vrlo visokog MACE rizika, koji je odgovarao procenjenoj verovatnoći rizika za pacijenta većoj od 0.24 odnosno 24 %. Na osnovu procenjenog 95 % intervala pouzdanosti koji je u ovom slučaju "sužen" isključivo na kriterijumsku vrednost za MACERI II "cut point", formirana su dva nivoa rizika za pacijenta, i to kao: 1) nizak rizik i 2) povećan rizik. Prosečni MACERI II u grupi bolesnika bez MACE bio je 2.76 ± 3.11 , dok je u grupi bolesnika sa MACE bio 10.31 ± 4.02 . Nije pokazana značajna korelacija smrtnih ishoda sa kategorijski iskazanim metaboličkim prediktorima. Pokazana je značajna korelacija smrtnih ishoda sa kliničkim SYNTAX skorom >28.98. Sa ostalim kategorijski iskazanim skorovima, MACERI (sa nivoima rizika) i MACERI II >3, smrtni ishodi nisu bili u značajnoj korelaciji.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Prva studija koja je potvrdila uticaj SYNTAX skora u predikciji rizika ponovnih ishemijskih ishoda kod pacijenata sa NSTEMI bila je studija Plamerini et al. Svi pomenuti neželjeni ishodi bili su češći kod pacijenata sa visokim SYNTAX skorom, dok je povišen SYNTAX

skor bio dovođen u vezu sa povećanom stopom ponovne revaskularizacije ciljnog krvnog suda, pre svega tokom prvih trideset dana nakon PCI. Pacijenti sa DM bez terapije insulinom činili su 67.6 % ispitanika. Dijabetes kao nezavisni prediktor lošijeg ishoda kod pacijenata kojima je urađena PCI procedura opisan je u brojnim studijama.

Sa druge strane u studiji iz ove teze, prosečna vrednost SYNTAX skora iznosila je 23.6 ± 10.17 , slično kao i u istraživanju Garg i saradnika. Niže vrednosti SYNTAX skora u ovoj studiji, u odnosu na TAXUS studiju može se objasniti činjenicom da pacijenti sa bolešću glavnog stabla nisu bili uključeni u ovo istraživanje. Reinfarkt miokarda javio se kod 6 pacijenta tokom jednogodišnjeg praćenja što čini 4.7 % što nije značajno odstupalo od rezultata drugih autora. Veća učestalost hirurške revaskularizacije miokarda kod pacijenata u ovoj studiji nego u drugim studijama, objašnjava se prisustvom dijabetesa kod svih pacijenata, odnosno prisustvom difuznih promena na koronarnim krvnim sudovima, a koje često nisu pogodne za PCI.

Ova studija je pokazala da pacijenti sa MACE imaju značajno niže vrednosti klirensa kreatinina, koji predstavlja zanačajan prediktor lošije prognoze. Oslabljena sistolna funkcija leve komore kao i loša metabolička kontrola dijabetesa, takođe značajno češće se javljaju u grupi bolesnika sa MACE. Muški pol kao faktor rizika za pojavu koronarne bolesti dokazan je u mnogim istraživanjima, ali pojava MACE u ovoj studiji nije bila predominantno vezana za muški pol. Kategorija AKS takođe nije imala značajan uticaj u nastanku MACE. Kod bolesnika sa trosudovnom koronarnom bolešću MACE je registrovan gotovo sa dva i po puta većom učestalošću u odnosu na bolesnike sa dvosudovnom koronarnom bolešću, što je u skladu sa nalazima u drugim studijama.

Ranucci i saradnici imali su za cilj da razviju odgovarajući skor za procenu rizika za elektivne pacijente baziran na ograničenom broju pacijenata. Tri nezavisna faktora rizika uključena su u izgradnji ovog skora: starost pacijenata, nivo kreatinina i ejectiona frakcija leve komore. Dobijeni ACEF skor pokazao je sličnu ili bolju predikciju mortaliteta u poređenju sa složenijim skorovima za kardiohirurške pacijente. U ovoj studiji zapaža se visoko statistički značajna razlika u vrednostima ACEF skora među pacijentima kod kojih je registrovan MACE u odnosu na pacijente bez MACE tokom jednogodišnjeg perioda praćenja.

Cilj nove studije Garg i saradnika 2010, bio je da se ispita da li će klinički SYNTAX skor (CSS) koji predstavlja multiplikaciju SYNTAX skora sa modifikovanim ACEF skorom (kroz uključenje klirensa kreatinina), poboljšati pojedinačnu sposobnost bilo kog od ovih

skorova za predviđanje smrtnosti kod pacijenata sa kompleksnom koronarnom bolešću koji se podvrgavaju PSI proceduri. Osnovni nalazi ove studije su da klinički SYNTAX skor ima bolju sposobnost i od SYNTAX skora i od ACEF skora u predviđanju MACE, naročito smrtnih ishoda tokom petogodišnjeg perioda praćenja kod pacijenta sa kompleksnom koronarnom bolešću kojima se vrši PCA. Klinički SYNTAX skor predstavlja jedini nezavisni prediktor dugoročnih MACE kod ovih pacijenata.

Studija Garg i saradnika, pokazala je superiornu sposobnost kliničkog SYNTAX skora da predvidi dugoročne MACE i smrtnost u poređenju sa individualnim SYNTAX skorom i ACEF skorom. Pomenuta studija je ukazala da dok klinički SYNTAX skor ima sličnu sposobnost za predviđanje smrtnosti u poređenju sa EURO skorom, on pruža i dodatnu prednost u predviđanju krajnjih ishemijskih rezultata koji su teži za predviđanje u odnosu na smrtnost.

Međutim, u studiji iz ove teze, po prvi put izvršena je procena povezanosti metaboličkih, anatomsko-angiografskih i kliničkih faktora rizika za razvoj jednogodišnjih MACE u bolesnika sa AKS i DM koji su podvrgnuti PCI. Multivarijantnom analizom pokazano je da postoji kombinovani uticaj ovih faktora rizika na ispitivanu populaciju i formiran je MACERI koji se sastoji od sledećih značajnih faktora rizika: HbA1c >8 %, trigliceridi >2.3 mmol/L kod bolesnika na terapiji insulinom, UAP kao dijagnostička kategorija, SYNTAX skor >21 i modifikovani ACEF skor >1.38. U pogledu HbA1c, rezultati ove studije podržavaju preporuke Američkog udruženja za dijabetes (ADA) da u bolesnika sa DM i uznapredovalim mikrovaskularnim (uključujući AKS) i makrovaskularnim komplikacijama, ciljne vrednosti HbA1c treba da budu manje restriktivne (HbA1c <8 %). Kako su isti ADA kriterijumi postavljeni za pacijente sa čestim razvojem hipoglikemije, ADA ovim nastoji da prevenira dodatnu kompromitaciju višesudovne koronarne bolesti koja bi nastala kao posledica mogućeg razvoja hipoglikemije u bolesnika sa lošom glikoregulacijom. Imajući u vidu "cut point" za MACERI procenjen u ovoj studiji, potvrđuje se neophodnost strogo pridržavanja pomenutih ADA preporuka. Međutim, ovom studijom se po prvi put procenjuje, da se pridržavanjem ovih preporuka potencijalno mogu preverirati jednogodišnje MACE u bolesnika sa AKS i DM, čak i u slučajevima kada pacijenti sa DM i višesudovnom bolešću dodatno imaju SYNTAX skor >22 ili modifikovani ACEF skor >1.38.

U ovom istraživanju procenjen je vrlo visok rizik od jednogodišnjeg MACE u bolesnika na terapiji insulinom i trigliceridima ≥ 2.3 mmol/L. Shodno ovome, ističe se da bi korekcija životnog stila bolesnika sa pomenutim rizikom bila neuspešna, te da ovi bolesnici zahtevaju

intenzivno, istovremeno lečenje statinima i fibratima, a u skladu s preporukama Evropskog udruženja za kardiovaskularnu prevenciju i rehabilitaciju. Međutim, ako ovi bolesnici istovremeno imaju i $HbA1c \geq 8\%$, postoji potreba za optimizacijom njihove insulinske terapije permanentnim merenjem njihovih glikemijskog profila. Ovo posljednje se posebno naglašava, uzimajući u obzir “cut point” i sistemu bodovanja za MACERI koji ukazuje na to da pacijenti na terapiji insulinom i trigliceridima ≥ 2.3 mmol/L udruženo sa $HbA1C \geq 8\%$ imaju vrlo visok nivo rizika od razvoja jednogodišnjeg MACE-a, čak i kada imaju niske SYNTAX i modifikovane ACEF skorove. U ovoj studiji, procenjeno je da su bolesnici sa UAP u poređenju sa referentnom grupom bolesnika sa STEMI imali povećan rizik za MACE u jednogodišnjem periodu praćenja. Razlog ovome je dvostruko manja stopa invazivne PCI u tih bolesnika u poređenju sa bolesnicima sa STEMI. Zato je neophodno da se u budućnosti preciznije razmotre kriterijumi za sprovođenje invazivne PCI u bolesnika s UAP i DM, te da češće postavljanje stenta kod tih pacijenata može da bude korisno u smislu smanjenja rizika od jednogodišnjih MACE nakon PCI. Takođe se ističe da se ovaj rizik u bolesnika s UAP-om u odnosu na referentnu kategoriju pacijenata s STEMI, može indirektno povezati sa manje frekventnim sprovođenjem invazivne PCI. Naime, u posmatranom jednogodišnjem praćenju, svim pacijenti koji su podvrgnuti invazivnoj PCI, sigurno je kontinuirano vršen monitoring dvojne antiagregacione terapije. U ovoj studiji pokazalo se da nema razlike u AUC za SYNTAX skor u odnosu na AUC za modifikovani ACEF skor u detekciji rizika od pojave MACE u toku jednogodišnjeg perioda praćenja. Sličan rezultat pokazali su Pivato i saradnici 2018, koji su analizirali mešovitu populaciju sa/bez DM i AKS, ali u toku jednomesečnog praćenja nakon PCI. U svakom slučaju, pokazano je da MACERI ima značajno bolje diskriminacione karakteristike, kako u odnosu na modifikovani ACEF skor, tako i u odnosu na SYNTAX skor, ali ne i u odnosu na klinički SYNTAX skor, gde nije pronađena značajna razlika u površinama ispod ROC krivih.

U preglednoj studiji, Yadav i saradnici 2013, ističu potrebu za preciznim određivanjem “cut point” SYNTAX skora za detekciju MACE kod bolesnika sa DM i AKS u dužem periodu praćenja nakon PCI. U ovoj studiji, procenjeno je da “cut point” SYNTAX skora u jednogodišnjem periodu praćenja MACE iznosi 22 (od 18.8 do 24.5). U izveštajima drugih autora “cut point” vrednosti za SYNTAX skor definisane pomenutim intervalom su slične, kako u predikciji MACE, tako i u proceni povezanosti faktora rizika sa teškim oblicima AKS.

Pored MACERI, konstruisan je i MACERI II koji je pokazao najbolje ROC karakteristike, kako u odnosu na MACERI, tako i na sve druge opservirane skorove. U multivarijantnom

regresionom modelu za MACERI II faktori rizika za MACE, bili su isti kao i za MACERI, sa izuzećem $HbA1C \geq 8$ % kao prediktora, dok je dodatno pronađen značajan rizik za pacijente koji su imali trosudovnu bolest u odnosu na referentnu kategoriju bolesnika koji su imali dvosudovnu bolest. Ovaj rezultat podupiru brojne studije koje su pokazale da PCI nije dobra alternative za lečenje pacijenata sa trosudovnom bolešću kod pacijenata sa DM zbog češće pojave MACE i potrebe za ponovljenom hirurškom bypass revaskularizacijom. Otuda se u najnovijim vodičima preporučuje da se pacijentima sa AKS, trosudovnom bolešću i DM, svakako preporučuje hirurška revaskularizacija kao metoda prvog izbora. Kako je u ovoj studiji veliki broj pacijenata bio na ponovljenoj hirurškoj revaskularizaciji, to je u skladu sa činjenicom da se kod preko 40 % pacijenata sa DM i AKS kao primarna sprovodi hirurška revaskularizacija. Poznato je da pacijenti sa AKS i DM imaju veći aterosklerotski potencijal, sa plakovima koji su bogati lipidima. Takođe, pacijenti sa UAP i DM imaju izražene fisure na aterosklerotskim plakovima, koji su posebno skloni rupturi. Ovo je možda i najvažniji razlog zbog čega su pacijenti sa UAP u ovoj studiji imali značajno veći rizik za pojavu MACE u periodu praćenja od jedne godine, iskazan kako u MACERI, tako i u MACERI II. Naime, u poslednjim vodičima za revaskularizaciju miokarda preporuke su da se pacijenti sa UAP i DM i trosudovnom bolešću, odmah posle stabilizacije bolesti, hitno upute na hiruršku revaskularizaciju .

U ovoj studiji je takođe ispitana korelativnost kategorijski iskazanih svih opserviranih skorova, preko njihovih procenjenih "cut point" vrednosti (SYNTAX skor, klinički SYNTAX skor, ACEF skor), zatim MACERI i MACERI II, kao i metaboličkih varijabli ($HbA1C$, trigliceridi) sa MACE "hard" ishodima. Posebno je interesantno da je kategorijski iskazan $HbA1c$, ali i svi skorovi, MACERI i MACERI II, dobro korelisao sa potrebom pacijenata za ponovljenom revaskularizacijom hirurškim putem. MACERI (koji sadrži $HbA1C \geq 8$ kao faktor rizika) imao je i najveći koeficijent korelacije sa neregulisanim dijabetesom. Ovo praktično znači da bi MACERI mogao da bude dobra klinička orijentacija za otkrivanje asimptomatskih formi koronarnog arterijskog sindroma kod pacijenata sa neregulisanim DM, pri čemu bi se pacijenti nakon neinvazivnih pregleda, poput laboratorijskih pregleda krvi, urina, ultrazvučnog pregleda srca i/ili ERGO testa opterećenja, mogli uputiti i na koronarografiju, ako na to ukazuje rezultati ovih pregleda, a sve u cilju prevencije AKS, odnosno fatalne progresije koronarno arterijskog sindroma, odnosno za otkrivanje pacijenata kojima je pored medikamentozne neophodna blagovremena PCI ili hirurška revaskularizacija. Zapaža se da su kategorijski iskazani MACERI i MACERI II, uključujući i klinički SYNTAX

skor, SYNTAX skor i ACEF skor dobri prediktori ukupnih MACE “hard” ishoda. MACERI i MACERI II nisu pokazali značajnu korelaciju sa smrtnim ishodom, a dodatno MACERI nije pokazao značajnu korelaciju ni sa nefatalnim infarktom miokarda, odnosno reinfarktom. Sa druge strane, kategorijski iskazan klinički SYNTAX skor >28.98, bio je jedini pokazatelj koji je značajno korelisao sa smrtnim ishodom. Međutim, ovi rezultati su problematični za interpretaciju, budući da su pacijenti koji su imali potrebu za ponovljenom hirurškom revaskularizacijom, svakako imali i kliničko pogoršanje, odnosno ponovno, nefatalno ispoljavanje AKS u novoj indeksnoj proceduri nakon sprovedene PCI, a tokom jednogodišnjeg perioda praćenja.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Marija Mirković, Milan Nedeljković, Dušan Ružičić, Mira Vuković.

DEVELOPMENT OF ONE-YEAR MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTS RISK INDEX IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND DIABETES MELLITUS WHO UNDERWENT PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION. Vojnosanitetski pregled 2019; (in press). <https://doi.org/10.2298/VSP181102026M>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**PROGNOZA BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM I VIŠESUDOVNOM KORONARNOM ARTERIJSKOM BOLEŠĆU LEČENIH PERKUTANIM KORONARNIM INTERVENCIJAMA**“ Dr Marije Mirković, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u identifikaciji, ali i preciznoj kvantifikaciji anatomskih, kliničkih i metaboličkih faktora rizika za velike neželjene kardiovaskularne događaje koji nastaju u toku jedne godine nakon PCI, kod pacijenata sa AKS, dijabetes melitusom i višesudovnom koronarnom bolešću. Konstruisani su novi indeksi za praćenje velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACERI i MACERI II) koji sa visokom pouzdanošću, tačnošću i validnošću identifikuju pacijente sa visokim rizikom od nastanka ovih neželjenih događaja. MACERI i MACERI II ne predstavljaju samo puku modifikaciju SYNTAX skora u predviđanju pomenutih ishoda, kojim se pre svega angiografski meri anatomska kompleksnost lezija koronarnih arterija, već pored SYNTAX skorase ovim indeksima po prvi put kvantifikuju zajedno anatomski, klinički i metabolički pokazatelji kao nezavisni faktori rizika. Shodno prethodno navedenom, oba pomenuta indeksa, potencijalno u budućnosti mogu da imaju veliku ulogu u kliničkom odlučivanju, u smislu blagovremenog preduzimanja preventivnih mera za nastanak velikih neželjenih

kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa dijabetesom i akutnim koronarnim sindromom. U odnosu na druge skorove, kako MACERI, tako i MACERI II pokazali su vrlo dobre diskriminacione karakteristike u detekciji velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja u periodu praćenja od jedne godine nakon perkutane koronarne intervencije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i dijabetes melitusom. Zajednički faktori rizika za velike neželjene kardiovaskularne događaje iskazani scoring sistemom u oba indeksa (MACERI i MACERI II) su: dijagnoza nestabilne angine pektoris, trigliceridi ≥ 2.3 mmol/L kod pacijenata na terapiji insulinom, ACEF skor >1.38 i SYNTAX skor >21 . MACERI dodatno iskazuje i metabolički rizik za nastanak velikih neželjenih kardiovaskularni događaja (HbA1c ≥ 8 %), dok MACERI II, nasuprot ovome, dodatno iskazuje rizik za nastanak velikih neželjenih kardiovaskularni događaja kod pacijenata koji imaju trosudovnu koronarnu bolest

Ova doktorska disertacija urađena je prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju **dr Marije Mirković** i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 08. 05.2019. godine.

Članovi Komisije:

Prof. dr Branko Beleslin

Prof. dr Ana Đorđević-Dikić

Prof. dr Miloje Tomašević

Mentor:

Prof. dr Milan Nedeljković
