

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ - ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата маг. фарм. Тее Ђорђевић.

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, одржаној 09.03.2023. године, Одлуком број 642/2 именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације, кандидата маг. фарм. Тее Ђорђевић, под насловом:

„Евалуација динамике и прогностичке вредности Н-терминалног-про-Б тип натриуретског пептида током напора и опоравка код исхемијом изазване срчане слабости”

Комисија у саставу:

1. Др Весна Пешић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет – Председник Комисије
2. Др Арсен Ристић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет
3. Др Марија Мацура, редовни професор, Универзитет у Београду – Факултет спорта и физичке културе

прегледала је приложену дисертацију и подноси Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација маг. фарм. Тее Ђорђевић, под називом „Евалуација динамике и прогностичке вредности Н-терминалног-про-Б тип натриуретског пептида током напора и опоравка код исхемијом изазване срчане слабости”, написана је на 101 страни са једноструким проредом и организована је у следећих 8 целина: Увод (17 страна), Циљеви рада (1 страна), Методологија научног истраживања (16 страна), Резултати (25

страна), Дискусија (21 страна), Закључак (1 страна), Литература (17 страна) и Прилози (3 стране). На почетку, докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику и садржај поглавља/потпоглавља, а на крају кратку биографију кандидата и потписане изјаве кандидата о ауторству, истовестности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације. Дисертација је написана јасним и прегледним стилем и садржи 11 слика и 16 табела, као и 12 графика. Преглед литературе садржи 198 навода.

Увод садржи преглед информација из литературних извора који су од значаја за теоријску основу истраживања која су спроведена у оквиру докторске дисертације. У првом делу описана је структура натриуретских пептида и локализација рецептора, као и њихови физиолошки ефекти. Посебно је описан Н-терминални-про-Б тип натриуретски пептид (NT-pro-BNP), с обзиром на његов значај у дијагнози срчане слабости. Након тога описана је етиологија и патогенеза исхемијске болести срца и срчане слабости. Затим су детаљно описани подтипови срчане слабости, као и значај дијагнозе, фенотипизације и стратификације ризика. Објашњене су разлике у етиологији, терапији и прогнози код пацијената са сва три подтипа срчане слабости - са смањеном ејекционом фракцијом леве коморе срца (HF_rEF), са очуваном ејекционом фракцијом леве коморе срца (HF_{pr}EF) и са средње очуваном ејекционом фракцијом леве коморе срца (HF_{mr}EF). Наведени су и објашњени ехокардиографски параметри од значаја за дијагнозу срчане слабости – морфолошки параметри срчаних комора, преткомора и шупљих вена, ејекциона фракција леве коморе срца, ударни волумен леве коморе срца, параметрисистолне и дијастолне функције срца, параметар процене куплунга десне коморе срца и плућне артерије (односно трикуспидне ануларне брзине и систолног притиска у плућној артерији - TAPSE/PASP). Наведени су познати литературни подаци о значају кардиопулмоналног теста, врстама протокола, као и нормалне вредности параметара добијених овим тестирањем – потрошње кисеоника (VO_2), продукције угљен-диоксида (VCO_2), плућне минутне вентилације (VE). Потрошња кисеоника при максималном напору (пик VO_2), која једиректна мера функционалног капацитета, је посебно описана, а такође су елаборирани и други корисни параметри укључујући вентилаторни еквивалент кисеоника (VE/VO_2), вентилаторни еквивалент угљен-диоксида (VE/CO_2), кисеонични пулс ($O_2\text{ puls} = VO_2/\text{срчана фреквенца}$), респираторни коефицијент ($RER=VCO_2/VO_2$), као и анаеробни праг (AT). Додатни параметри који су објашњени и доприносе дијагностичкој и прогностичкој вредности кардиопулмоналног теста су још крива ефикасности преузимања кисеоника (OUES), кинетика потрошње кисеоника ($t_{1/2} VO_2$), опоравак срчане фреквенце или резерва срчане фреквенце (HRR), осцилаторно дисање и енд-тидални парцијални притисак угљен-диоксида ($P_{ET}CO_2$). Анализом гасова током напора и хемодинамских параметара може се добити информација о свеукупном функционалном капацитету пацијената, па је посебан акценат стављен на значај кардиопулмоналног теста у дијагностици и прогнози срчане слабости. Наведене су досада показане карактеристике одговора на кардиопулмонални тест код пацијената са срчаном слабошћу: смањена пик VO_2 , $AT < 40\%$ од предвиђене VO_{2max} , заравњена крива O_2 пулса, смањена вентилаторна ефикасност (повећан однос VE/VCO_2), смањена крива ефикасности преузимања кисеоника (OUES), нормална или дискретно нижа сатурација кисеоника. Такође је шематски објашњен скор који комбинује информације главних параметара и показује стратегију стратификације ризика помоћу варијабли добијених током кардиопулмоналног теста оптерећења, а наведене су и вентилаторне класе пацијената према вредностима VE/VCO_2 криве. Показан је и значај

фазе опоравка од оптерећења, као и значај промене кардиопулмоналних параметара током ове фазе у процени озбиљности срчане слабости, као и стратификацији ризика од нежељених кардиоваскуларних догађаја.

У другом делу Увода објашњена је функционална улога NT-pro-BNP у срчаној слабости, као показатеља срчане функције. Затим, показано је да се вредности овог маркера могу користити не само у дијагностичке, већ и у прогностичке сврхе. На крају уводног дела истакнут је потенцијални значај мерења NT-pro-BNP у напору, и током опоравка од напора, код болесника са исхемијском срчаном инсуфицијенцијом и посебно је истакнут предмет изучавања докторске дисертације, као и очекивани резултати.

Циљеви рада били су да се евалуирају вредности у миру и динамика NT-pro-BNP током напора и опоравка од напора код болесника са исхемијском слабошћу срца, и подгрупама ових болесника са редукованом, средње-очуваном и очуваном ејекционом фракцијом леве коморе срца, као и евалуација прогностичког значаја овог биомаркера током напора и опоравка од напора код истих група пацијената. Такође, један од циљева био је да се евалуира прогностичка вредност NT-pro-BNP мереног током напора и опоравка од напора у односу на појаву заравњења криве потрошње кисеоника и однос TAPSE/PASP код болесника са исхемијском слабошћу срца и свим подгрупама ових болесника, са редукованом, очуваном и средње-очуваном ејекционом фракцијом леве коморе срца.

Циљеви рада су прецизно дефинисани.

Поглавље **Метод научног истраживања** наводи детаљан опис коришћених метода и организовано је у 2 потпоглавља: Протокол клиничке студије и Методе. Такође, јасно су дефинисане временске одреднице за праћење појаве нежељених кардиоваскуларних догађаја и статистичка анализа података. У оквиру потпоглавља Протокол клиничке студије детаљно су описане фазе протокола клиничке студије, као и начин идентификације пацијената који су били укључени у студију. Такође, јасно су дефинисани укључујући и искључујући студијски критеријуми, као и неопходна документације за извођење ове студије. Потпоглавље Методе обухвата детаљно објашњено извођење ехокардиографије срца и кардиопулмоналног теста оптерећења, као и процедуре узоркавања крви и биохемијске анализе. Даје детаљан опис дводимензионалне ехокардиографије срца, параметара кардиопулмоналног теста оптерећења заједно са критеријумима за завршетак теста. У оквиру овог потпоглавља, описан је и начин узимања узорака крви у складу са временским одредницама, као и начин обраде и спровођења анализа у циљу одређивања вредности NT-pro-BNP. Јасно су дефинисане и временске одреднице праћења здравственог стања пацијената, као и нежељени кардиоваскуларни догађаји од значаја.

Током истраживања, у клиничку студију је било укључено 213 пацијената старости 64 ± 9 године. Укупно 85% пацијената је било мушког пола. Од 213 пацијената, 123 (57.7%) су били са дијагнозом исхемијске HFrEF, а 90 (42.3%) са дијагнозом исхемијске HFmrEF/HFpEF. Све експерименталне процедуре спроведене су у Поликлиници Универзитетског Клиничког Центру Србије у Београду уз одобрење надлежног Етичког комитета (Број Одлуке одобрења Етичког комитета: 717/4).

Приликом рада са пацијентима примењивани су етички принципи дефинисани Законом о лековима и медицинским средствима и Смерницама добре клиничке праксе. Након што су

информисани, упознати са протоколом, процедурама и обавезама, пацијенти су потписали писмене сагласности за учешће у истраживању у форми Обрасца информисаног пристанка.

Протокол ове проспективне студије подразумевао је идентификовање испитаника (пацијената) оба пола са дијагностикованом исхемијском болешћу срца. Прегледана је медицинска документација пацијената у циљу регистровања постојања знакова и симптома срчане слабости, антропометријских и ехокардиографских параметара, као и постојања коморбидитета и премењене терапије. Из медицинских историја пацијената су преузети клинички подаци о годишту, висини, телесној тежини, као и информације о актуелној терапији у циљу укључења пацијената у клиничку студију. Након утврђивања укључујућих и искључујућих критеријума, пацијенти који су одговарали критеријумима су били подвргнути контролној 2-D ехокардиографској/доплер процени, која је изведена у складу са смерницама (од стране два искусна кардиолога), у циљу процене оптерећења плућне циркулације и стања десног срца. Након тога, изведен је кардиопулмонарни тест оптерећења у складу са смерницама (од стране медицинске сестре и фармацеута, под надзором кардиолога) на ергобициклу, како би се симулирали услови стреса, док је узорковање крви вршено у три венске одреднице: у миру, у пику напора и након првог минута опоравка након напора. Из ових узорака мерене су вредности плазма нивоа NT-pro-BNP у лабораторији Универзитетског клиничког Центра Србије. Након завршетка теста и узорковања крви, пацијенти су били праћени током 22.4 ± 20.3 месеца у циљу процене откривања озбиљних срчаних нежељених догађаја, као што су смрт као последица срчаних узрока и трансплантација срца, односно уградња механичке пумпе за помоћ левој комори.

У потпоглављу Статистичка анализа података наведене су коришћене статистичке методе. Подаци су били анализирани помоћу *SPSS 27.0 (IBM, Armonk, New York)* софтвера.

Примењене методе су адекватне за реализацију постављених циљева дисертације.

Резултати истраживања приказани су на прегледан начин, текстуално и графички, коришћењем 13 графика и 11 табела. Груписани су у четири веће целине: Резултати клиничких, ехокардиографских и параметара кардиопулмоналног теста оптерећења, Резултати клиничких, ехокардиографских и параметара кардиопулмоналног теста оптерећења у зависности од заравњења криве потрошње кисеоника током теста оптерећења, Резултати праћења здравствених исхода пацијената и Резултати процене предиктивне способности NT-pro-BNP. У прве две групе показано је поређење клиничких, ехокардиографских и параметара кардиопулмоналног теста оптерећења у зависности од фенотипа исхемијске срчане слабости. У трећој целини су показани подаци о кардиолошким догађајима и некардиолошким узроцима смрти код све три фенотипске групе исхемијске срчане слабости. Четврта целина даје информације и предиктивној способности вредности NT-pro-BNP у миру, пику напора и опоравку након оптерећења и њихова корелација са параметрима кардиопулмоналног теста оптерећења.

Дискусија садржи анализу добијених резултата клиничког испитивања на основу које су донети одговарајући закључци истраживања, уз преглед и поређење са резултатима који су доступни у литератури. Поглавље Дискусија написано је у седам целина које прате

излагање резултата: Резиме добијених резултата у односу на постављене циљеве, Сличности и разлике исхемијске срчане слабости различитих LVEF, Б-тип натриуретски пептид – физиолошке улоге и динамика код болесника са различитим фенотиповима исхемијске срчане слабости, Прогностичка вредност кардиопулмоналних варијабли, Прогностичка вредност плазма нивоа NT-pro-BNP у односу на кардиопулмоналне параметре / заравњење VO_2 трајекторије, Клиничке импликације и Ограничења.

Поглавље **Закључак** садржи сажето приказане најважније закључке проистекле из резултата истраживања и њихове анализе, а који су у складу са постављеним циљевима истраживања.

У поглављу **Литература** наведено је 198 референци које су коришћене у докторској дисертацији, цитираних Ванкуверским стилем.

Б. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

Резултати ове докторске дисертације изложени су кроз четири целине и пет потцелина у оквиру четврте целине, у складу са постављеним циљевима истраживања.

Резултати клиничких, ехокардиографских и параметара кардиопулмоналног теста оптерећења дали су разлику у појединим параметрима код три фенотипски различите групе пацијената са исхемијском срчаном слабошћу. Клинички подаци пацијената у обе групе, HFrEF и HFmrEF/HFpEF били су слични – пацијенти су били сличних година, дистрибуције по полу и индекса телесне масе (BMI). Пацијентима са дијагнозом HFrEF чешће су били прописивани бета блокатори, статини, инхибитори ренин-ангиотензинског система и антагонисти минералокортикоидних рецептора. Ови пацијенти су, такође били виша функционална (NYHA) класа. Приликом анализе ехокардиографских параметара показан је значајно већи PASP код пацијената са HFrEF, док је однос TAPSE и TAPSE/PASP био значајно нижи. Током кардиопулмоналног теста оптерећења, показане су нешто више вредности RER код пацијената са HFmrEF/HFpEF у односу на оне са HFrEF, али су обе групе имале $RER > 1$, што значи да су постигле максимално оптерећење током теста. Срчана фреквенца у мировању и пику оптерећења се није разликовала међу болесницима, међутим, пацијенти са HFrEF су имали лошији одговор срчане фреквенце током и након кардиопулмоналног теста, укључујући ниже вредности резерве срчане фреквенце HRR-1. Такође, лошији им је био одговор и VO_2 и $P_{ET}CO_2$, а и вентилаторна ефикасност је била лошија, што се манифестовало вишим нагибом криве VE/VCO_2 , као и чешћом појавом осцилаторног дисања. Такође, разлика у вредностима између ове две групе болесника са срчаном слабошћу је показана и у систолном артеријском притиску у миру и пику оптерећења. Пацијенти са HFrEF су имали значајно више плазма нивое NT-pro-BNP у миру, пику напора и опоравку од напора у односу на HFmrEF/HFpEF, док је пораст током напора и пад нивоа овог хормона у опоравку био сличан код обе испитане групе ($\Delta NT-pro-BNP$ пик/мир и $\Delta NT-pro-BNP$ опоравак/пик).

Уз образложење да је појава заравњења криве потрошње кисеоника је сама по себи показатељ лоше прогнозе, резултати су конципирани и у односу на ову појаву. Значајним заравњењем криве потрошње кисеоника сматра се када је други нагиб смањена за $>35\%$ у поређењу са првим, током ≥ 30 s, при предвиђеном $VO_2 < 85\%$. (Belardinelli, Lacalaprice,

Carle и сар., 2003) Резултати клиничких, ехокардиографских и параметара кардиопулмоналног теста оптерећења у зависности од заравњења криве потрошње кисоника током теста оптерећења су показали да постоји корелације ових параметара са заравњењем криве потрошње кисеоника. Клинички подаци пацијената у обе групе, пацијенти са HF са заравњењем криве и пацијенти са HF без заравњења криве потрошње кисеоника били су слични – пацијенти су били сличних година, дистрибуције по полу и BMI, сличног систолног артеријског притиска, ејекционе фракције леве коморе срца, као и срчане фреквенце у миру. Пацијентима са заравњењем криве ређе су били прописивани бета блокатори, статини и инхибитори ренин-ангиотензинског система, док су им чешће били прописивани лекови из групе антагониста минералокортикоидних рецептора. Ови пацијенти су, такође, били виша NYHA класа, а показали су и краћу дистанцу теста шестоминутног хода (6MWT). Приликом анализе ехокардиографских параметара показан је значајно већи PASP код пацијената са заравњењем криве потрошње кисеоника, док је однос TAPSE/PASP био значајно нижи. Ови пацијенти су, такође, имали лошији одговор на повећање напора током теста укључујући пик VO_2 и $P_{ET}CO_2$. Код њих је и вентилаторна ефикасност била лошија, што се манифестовало вишим нагибом криве VE/VCO_2 , као и чешћом појавом осцилаторног дисања. Такође, пик VO_2 и $\Delta P_{ET}CO_2$ пик/мир су показали разлику у вредностима између ове две групе, међутим, артеријски притисак у миру и током напора се није значајно разликовао међу групама. $P_{ET}CO_2$ у миру и пик $P_{ET}CO_2$ су, са друге стране, показали статистички значајну разлику у вредностима између болесника са HF са и без заравњења криве потрошње кисеоника. Пацијенти са заравњеном кривом потрошње кисеоника су имали значајно више плазма нивое NT-pro-BNP у миру, пику напора и опоравку од напора као и веће повећање овог хормона током напора. Опоравак вредности хормона био је код ових пацијената спорији (мањи пад нивоа). Код свих пацијената заравњење VO_2 трајекторије и однос TAPSE/PASP су значајно корелирали са плазма вредностима NT-pro-BNP у миру, пику напора и опоравку, као и са променом његових вредности током напора, док корелација са његовом променом у опоравку није показана.

Током периода праћења умрла су укупно 34 пацијента, од чега пет као последица некардиолошких узрока. Више је било смрти из кардиолошких разлога код пацијената са HFrEF него у групи пацијената са HFmrEF/HFpEF. У обе групе је била пријављена по једна трансплантација срца и укупно три имплантације механичке пумпе за помоћ левој комори срца (две код пацијената са HFrEF и једна у групи пацијената са HFmrEF/HFpEF).

Иако су се Cox анализом следећи параметри показали значајним униваријантним предикторима композитног срчаног исхода - нивои NT-pro-BNP у миру, пику оптерећења и током фазе опоравка, Δ NT-pro-BNP пик/мир, Δ NT-pro-BNP опоравак/пик, пик VO_2 , нагиб VE/VCO_2 криве, EOV, $P_{ET}CO_2$ у пику, HRR-1, однос TAPSE/PASP и заравњење VO_2 криве, у мултиваријантном моделу, само вредности NT-pro-BNP у пику напора, Δ NT-pro-BNP пик/мир, Δ NT-pro-BNP опоравак/пик и однос TAPSE/PASP су се одржали као значајни предиктори исхода. Такође, и ROC анализа је потврдила снажну предиктивну способност Δ NT-pro-BNP пик/мир и вредности NT-pro-BNP у фази опоравка за настанак нежељених кардиоваскуларних догађаја, и то код обе групе пацијената, HFrEF и HFmrEF/HFpEF. Оптимална вредност прага Δ NT-pro-BNP пик/мир за идентификацију пацијената са ризиком за појаву нежељених срчаних догађаја била је ≥ 108 pg/ml, док је

оптимална вредност прага вредности NT-pro-BNP у фази опоравка била ≥ 1115 pg/ml. Такође, главни ехокардиографски и кардиопулмонални параметри су показали лошији одговор код пацијената са вредностима Δ NT-pro-BNP пик/мир ≥ 108 pg/ml и NT-pro-BNP опоравак ≥ 1115 pg/ml. Ове вредности прагова су потврђене и Kaplan-Meier анализом у целој судијској кохорти пацијената са срчаном слабошћу, као и у подгрупама пацијената HFrEF и HFmrEF/HFpEF. Иако је веома снажан прогностички значај заравњења траекторије VO_2 доказан, Δ NT-pro-BNP пик/мир ≥ 108 pg/ml се показао бољим и јачим показатељем појаве нежељених срчаних догађаја код свих пацијената са исхемијском срчаном слабошћу заједно, као и код обе подгрупе ових пацијената, HFrEF и HFmrEF/HFpEF. Такође, и вредности NT-pro-BNP ≥ 1115 pg/ml током опоравка од напора су утврђене као бољи предиктор нежељених срчаних догађаја него већ доказани показатељ лоше прогнозе – вредности TAPSE/PASP < 0.36 mm/mmHg. Штавише, удружено присуство вредности NT-pro-BNP опоравак ≥ 1115 pg/ml и TAPSE/PASP < 0.36 mm/mmHg је показатељ најгоре прогнозе код свих типова срчане слабости заједно, као и код обе погрупе ових пацијената, HFrEF и HFmrEF/HFpEF.

V. УПОРЕДНА АНАЛИЗА ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Карактеристике одговора на кардиопулмонални тест код пацијената са срчаном слабошћу јесу смањена VO_2 , $AT < 40\%$ од предвиђене VO_{2max} , заравњена крива VO_2 , смањена вентилаторна ефикасност (повећан однос VE/VCO_2), смањена крива преузимања кисеоника (OUES) и нормална, или дискретно нижа сатурација кисеоника. (Herdy i Uhnlerdorf, 2011) Резултати ове клиничке студије су били у складу са литературом. Опоравак срчане фреквенце је снажан прогностички параметар, даје информације о могућности појаве срчаних нежељених догађаја, и корелира са пиком VO_2 и нагибом VE/VCO_2 криве. (Sheppard, Racine, Roof и сар., 2007). Средња вредност $P_{ETCO_2} < 33$ mmHg у миру корелира са лошијом свеукупном прогнозом и повећаним морталитетом код пацијената са хроничном срчаном слабошћу, као и вредности нагиба криве $VE/VCO_2 > 34$. (Arena, Guazzi и Myers, 2007) Појава и виша преваленца периодичног дисања у комбинацији са смањеном VO_2 и повећаним нагибом VE/VCO_2 криве показатељ је веома лоше прогнозе. (Sun, Hansen, Beshai и сар., 2010) Пацијенти са HFrEF су имали лошији кардиопулмонални одговор, укључујући ниже вредности срчане фреквенце у напору, HRR-1, пик VO_2 , и P_{ETCO_2} у односу на HFmrEF/HFpEF. Вентилаторна ефикасност им је била лошија, односно нагиб криве VE/VCO_2 виши, и имали су чешће појаву осцилаторног дисања у односу на другу групу пацијената. Заједничка анализа ових варијабли може допринети стратификацији ризика, а самим тим и одабиру терапије, укључујући селектовање кандидата за трансплантацију срца.

Обимна литература потврђује робусну прогностичку вредност NT-pro-BNP у миру и одређених кардиопулмоналних варијабли, као што су пик VO_2 , нагиб VE/VCO_2 криве и присуство осцилаторног дисања код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом. (Kang, Park, Choi и сар., 2015; Greenberg, Peterson, Berger и сар., 2019; Tanase, Radu, Al Shurbaji и сар., 2019; Popovic, Arena и Guazzi, 2018; Agostoni, Corra, Cattadori и сар., 2013) Повишена вредност NT-pro-BNP у стању мировања је значајан показатељ компромитованог минутног волумена срца и дијагнозе срчане инсуфицијенције са редукованом ејекционом

фракцијом (HFrEF), док је његов значај код HFmrEF и HFpEF недовољно испитан. Вредности NT-pro-BNP у миру користе се као предиктори нежељених срчаних догађаја, заједно са вредностима VO_2 у пику напора, TAPSE/PASP или присуством заравњења VO_2 трајекорије. У овој студији испитана је прогностичка моћ вредности NT-pro-BNP током напора и опоравка код различитих подгрупа срчане слабости, у односу на већ етаблиране кардиопулмонале прогностичке параметре, базирано на чињеници да NT-pro-BNP такође рефлектује оштећење минутног волумена. (Ponikowski, Voors, Anker и сар., 2016; Shah, 2018; Richards, Januzzi и Troughton, 2014; Volpe, Carnovali и Mastromarino, 2016; Magini, Farina, Riggio и сар., 2018) Било је очекивано да ће специфична динамика нивоа NT-pro-BNP у напору и током опоравка од напора корелирати са већ познатим маркерима, што би довело до потврде значајности мерења вредности NT-pro-BNP током напора и опоравка од напора код пацијената са HFrEF, HFmrEF и HFpEF, и потенцијалног установљења NT-pro-BNP као новог прогностичког маркера.

Резултати клиничке студије приказане дисертације показали су одличну улогу плазма нивоа NT-pro-BNP у миру, пику напора и опоравка од напора у разликовању фенотипских подгрупа исхемијске срчане слабости (HFrEF имају више нивое у односу на HFmrEF/HfpEF, као и неповољнији одговор релевантих СРЕТ варијабли). Динамика промене овог хормона била је слична код обе подгрупе пацијената – сви пацијенти са исхемијском срчаном слабошћу су показали пораст плазма вредности током напора и пад нивоа овог хормона током фазе опоравка од напора. Вредности NT-pro-BNP у миру и током напора, као и током фазе опоравка, значајно су корелирале са преваленцом заравњења VO_2 трајекторије и односом TAPSE/PASP, мером куплунга десне коморе и плућне артерије. Показана је снажна предиктивна вредност NT-pro-BNP за нежељене кардиоваскуларне догађаје. Повећање плазма нивоа NT-pro-BNP током напора и плазма ниво NT-pro-BNP након првог минута опоравка од напора надмашују досада доказане предикторе прогнозе код пацијената са исхемијском срчаном слабошћу, као што су вредности NT-pro-BNP у миру, пик VO_2 , вентилаторна ефикасност и заравњење криве потрошње кисеоника. Ово је показано у свим фенотипима исхемијске срчане слабости, независно од вредности ејекционе фракције леве коморе.

Плазма нивои NT-pro-BNP након првог минута опоравка од напора и ехокардиографски параметар TAPSE/PASP мерен у миру, снажни су предиктори срчаних нежељених догађаја, међусобно се допуњујући, и то код свих фенотипова срчане слабости. Период опоравка након физичког оптерећења се карактерише сложеним патофизиолошким процесима, чији мониторинг доприноси бољој стратификацији ризика пацијената са кардиолошким обољењима. Знајући да су обнављање резерви и надокнађивање кисеоничног дуга најинтензивнији током првих 30 секунди након напора, (Hoshi, Vanderlei, de Godoy и сар., 2017), одабрано је да анализирани период опоравка буде једна минут након изведеног кардиопулмоналног теста оптерећења. Вредности добијене током опоравка након напора добијају све више на значају из перспективе дијагностике и прогностичког значаја у популацији кардиоваскуларних пацијената. (Ponikowski, Voors, Anker и сар., 2016; Greenberg, Peterson, Berger и сар., 2019; Volpe, Carnovali и Mastromarino, 2016; Madonna, Van Laake, Davidson и сар., 2016) Најскорија истраживања код којих је примењена неинвазивна процена плућне хемодинамике указују да би параметри фазе опоравка могли бити сурогат онима добијеним током напора и били поузданији од параметара у пику напора. (Oliveira, Waxman, Agarwal и сар., 2016) Тако је у овој студији и претпостављено да би вредности NT-pro-BNP током фазе опоравка могли

да рефлектују узročnu патофизиологију срчане слабости и дају додатне прогностичке податке, и заиста, вредности NT-pro-BNP током фазе опоравка од напора су биле повећане у целој кохорти, више код HFrEF него код HFmrEF/HFpEF, док је промена вредности била слична код свих фенотипова, указујући тако на заједнички одговор у купирању неефикасности ћелијског дисања. Заједничка за све фенотипове јесте корелација са заравњењем трајекторије потрошње кисеоника и односом TAPSE/PASP, рефлектујући тако оштећење и левостране и десностране срчане функције, без обзира на вредност ејекционе фракције леве коморе срца. Додатно, корелација плазма нивоа NT-pro-BNP током периода опоравка са количником TAPSE/PASP показује одсуство одговарајућег куплунга десне коморе и плућне артерије, па стога заједно, ова два параметра представљају снажан свеобухватни показатељ прогнозе пацијената са исхемијском срчаном слабошћу, било HFrEF, било HFmrEF/HFpEF. Прогностичка вредност повећане вредности NT-pro-BNP током фазе опоравка од напора наспрам мерења NT-pro-BNP у миру и у пику напора, и стандардних прогностичких кардиопулмоналних параметара, као и HRR-1, указује на значајност циркулаторних фактора и срчаног стреса током обнављања енергетских резерви код пацијената са исхемијском срчаном слабошћу.

Бандера и сарадници су показали да пацијенти који имају заравњење VO_2 криве имају смањен TAPSE и повећан PASP у пику напора, као и повећан однос TAPSE/PASP у миру и у пику напора, што је било повезано са минутним волуменом током напора. (Bandera, Generati, Pellegrino и сар., 2014) Ово показује допринос неодговарајућег куплунга десног срца и плућне артерије, као и слабости десног срца у патологији исхемијске срчане слабости. Иако је однос TAPSE/PASP нижи код пацијената са HFrEF, његова прогностичка вредност је, интересантно, једнако снажна без обзира на вредности ејекционе фракције леве коморе срца. Процена степена неодговарајућег куплунга десног срца и плућне артерије током напора може бити корисна приликом процене озбиљности и различитих нивоа ризика код пацијената са срчаном слабошћу. (Guazzi M, Villani S, Generati и сар., 2016) Неодговарајући куплунг десног срца и плућне артерије је уско повезан са ремоделовањем коморе, као и са експеријом гена за BNP. (Guihaire, Haddad, Boulate и сар., 2014) Снажна корелација односа TAPSE/PASP и NT-pro-BNP продукције током напора у овој студији сугерише на улогу поремећеног куплунга десног срца и плућне артерије у повећању стреса миокарног зида, како у миру, тако и у напору и без обзира на вредност ејекционе фракције леве коморе срца. Ово показује да вредности NT-pro-BNP током напора рефлектују, не само поремећај леве коморе, већ и допринос десне коморе у нетолеранцији напора, и значајан је у процени пацијената са срчаном слабошћу. Штавише, вредности NT-pro-BNP током опоравка од напора ≥ 1115 pg/mL и однос TAPSE/PASP < 0.36 mm/mmHg имају адитивну прогностичку вредност, и у комбинацији имплицирају лошу прогнозу код пацијената целе кохорте.

Идентификација већег повећања NT-pro-BNP током напора и фазе опоравка може допринети стратификацији ризика у свим фенотиповима исхемијске срчане слабости и приликом постављања терапијских стратегија, посебно као додатак другим установљеним методама, као што су ехокардиографија, кардиопулмонални тест и процена неодговарајућег куплунга десног срца и плућне артерије. Такође, када се узме у обзир да је највећи проценат пацијената који је имао за исход смрт из кардиолошких разлога из HFrEF групе, може се рећи да прогноза исхода корелира са вредностима NT-pro-BNP и његовом динамиком током и након напора. Овај приступ може поправити

дијагностику у стратификацију ризика исхемијске срчане слабости, као и помоћи у идентификацији пацијената са ризиком од развоја срчане слабости.

На крају, приказани су ограничавајући фактори ове студије, у склопу њих преглед стања која могу утицати на нивое NT-pro-BNP, као што су године, озбиљно оштећење бубрега, плућна емболија, инфекције и коронарна артеријска болест (Volpe, Carnovali и Mastromarino, 2016; Matsuo, Nagai-Okatani, Nishigori и сар., 2019), док додатно и терапија може имати утицаја на динамику овог хормона. (Pascual-Figal, Peñafiel, Nicolas и сар., 2008) Код многих гојазних пацијената са HFmrEF/HFpEF, нивои NT-pro-BNP у миру могу остати нормални и поред постојања срчане инсуфицијенције, што се објашњава ублажавањем зидног стреса срца масним јастучетом, као и повећаним ослобађањем и смањеном продукцијом NT-pro-BNP. (Khalid, Wruck, Quibrera PM и сар., 2017) Насупрот томе, атријална фибрилација, један од најчешћих HFpEF, тежи да сама повећа ниво NT-pro-BNP. (Lam, Rienstra, Tay и сар., 2013)

На крају, студија је остала отворена за нове анализе, највише у смислу праћења појаве нежељених догађаја, што може донати јаче закључке о прогностичкој вредности NT-pro-BNP код пацијената са исхемијском срчаном слабошћу.

Литература

Agostoni P, Corra U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, Emdin M, Metra M, Sinagra G, Limongelli G, Raimondo R, Re F, Guazzi M, Belardinelli R, Parati G, Magri D, Fiorentini C, Mezzani A, Salvioni E, Scrutinio D, Ricci R, Bettari L, Di Lenarda A, Pastormerlo LE, Pacileo G, Vaninetti R, Apostolo A, Iorio A, Paolillo S, Palermo P, Contini M, Confalonieri M, Giannuzzi P, Passantino A, Cas LD, Piepoli MF, Passino C, Group MSR. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKY score: A multiparametric approach to heart failure prognosis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167:2710-2718.

Arena R, Guazzi M, Myers J. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol*. 2007;117(1):103-8.

Bandera F, Generati G, Pellegrino M, Donghi V, Alfonzetti E, Gaeta M, Villani S, Guazzi M. Role of right ventricle and dynamic pulmonary hypertension on determining delta VO₂/delta work rate flattening: Insights from cardiopulmonary exercise test combined with exercise echocardiography. *Circulation. Heart failure*. 2014;7:782-790

Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusanio G. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *European Heart Journal*. 2003;24:1304-1313.

Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(7):1585-1590.

Greenberg B, Peterson ED, Berger JS, Laliberté F, Zhao Q, Germain G, Lejeune D, Wu JW, Lefebvre P, Fonarow GC. Ejection fraction, B-type natriuretic peptide and risk of stroke and acute myocardial infarction among patients with heart failure. *Clin Cardiol*. 2019;42(2):277-284

Guazzi M, Villani S, Generati G, Ferraro OE, Pellegrino M, Alfonzetti E, Labate V, Gaeta M, Sugimoto T, Bandera F. Right ventricular contractile reserve and pulmonary circulation uncoupling during exercise challenge in heart failure: pathophysiology and clinical phenotypes. *JACC: Heart Failure*. 2016 Aug;4(8):625-35.

Guihaire J, Haddad F, Boulate D, Capderou A, Decante B, Flécher E, Eddahibi S, Dorfmueller P, Hervé P, Humbert M, Verhoye JP. Right ventricular plasticity in a porcine model of chronic pressure overload. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014 Feb 1;33(2):194-202.

Herdy AH, Uhnlerdorf D. Reference values for cardiopulmonary exercise testing for sedentary and active men and women. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(1):54-9.

Hoshi RA, Vanderlei LC, de Godoy MF, Bastos FD, Netto J Jr, Pastre CM. Temporal sequence of recovery-related events following maximal exercise assessed by heart rate variability and blood lactate concentration. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(5):536–543.

Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, Yoo BS, Jeon ES, Kim JJ, Cho MC, Chae SC, Ryu KH, Oh BH; KorHF Registry. Prognostic value of NT-pro-BNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart*. 2015;101:1881–1888.

Madonna R, Van Laake LW, Davidson SM, Engel FB, Hausenloy DJ, Lecour S, Leor J, Perrino C, Schulz R, Ytrehus K, Landmesser U, Mummery CL, Janssens S, Willerson J, Eschenhagen T, Ferdinandy P, Sluijter JP. Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group Cellular Biology of the Heart: cell-based therapies for myocardial repair and regeneration in ischemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:1789–1798.

Magini A, Farina S, Riggio D, Sandri MT, Agostoni P. ST2 and B-type natriuretic peptide kinetics during exercise in severe heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(10):1494-1495.

Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N. Natriuretic peptides in human heart: Novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use. *Peptides*. 2019;111:3-17.

Oliveira RK, Waxman AB, Agarwal M, Badr Eslam R, Systrom DM. Pulmonary haemodynamics during recovery from maximum incremental cycling exercise. *Eur Respir J*. 2016;48(1):158-167.

Pascual-Figal DA, Peñafiel P, Nicolas F, de la Morena G, Ansaldo P, Redondo B, Mas JS, Valdés M. Valor pronóstico del BNP y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en la insuficiencia cardiaca sistólica en tratamiento con bloqueadores beta. *Revista española de cardiología*. 2008 Mar 1;61(3):260-8.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT,

Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M, Document R. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure. 2016;18:891-975.

Popovic D, Arena R, Guazzi M. A flattening oxygen consumption trajectory phenotypes disease severity and poor prognosis in patients with heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018;20(7):1115-1124.

Richards AM, Januzzi JL, Troughton RW. Natriuretic peptides in heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Clin. 2014; 10: 453–470.

Shah SJ. The Urgent Need for Biomarkers Beyond B-Type Natriuretic Peptide for the Diagnosis and Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiol. 2018;3(12):1211.

Sheppard R, Racine N, Roof A, Ducharme A, Blanchet M, White M. Heart rate recovery—a potential marker of clinical outcomes in heart failure patients receiving beta-blocker therapy. Canadian Journal of Cardiology. 2007;23(14):1135-1138.

Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2010;55(17):1814-1823.

Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Florida Costea C, Turliuc MD, Ouatu A, Floria M. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2019;20(11). pii: E2629. doi: 10.3390/ijms20112629.

Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment. Clin Sci. 2016; 130:57–77.

Г. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Радови објављени у међународном часопису изузетних вредности (M21)

1. Popovic D., Martic D., **Djordjevic T.**, Pesic V., Guazzi M., Myers J., Mohebi R., Arena R. Oxygen consumption and carbon-dioxide recovery kinetics in the prediction of coronary artery disease severity and outcome. Int J Cardiol. 2017 Dec 1;248:39-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.107. Epub 2017 Jun 28. **IF (2019) = 4,207; Cardiac and Cardiovascular Systems (32/128) M21**

Радови објављени у истакнутом међународном часопису (M22)

1. Popovic D., **Djordjevic T.**, Jakovljevic Dj., Ristic A., Lasica R., Arena R., Guazzi M. N-Terminal-pro-Brain natriuretic peptide dynamics during effort phenotypes ischemic heart failure and determines prognosis regardless of ejection fraction. *Peptides*, Volume 129., 2020, Article 170315, doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170315>. **IF (2018) = 2,659; Pharmacology and Pharmacy (130/267) M22**

2. **Djordjevic T.**, Arena R., Guazzi M. Popovic D. Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide During Exercise Recovery in Ischemic Heart Failure of Reduced, Mid-ranged and Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiopulmonary Prevention and Rehabilitation*. In press. **IF (2021) = 3,697; Pharmacology & Pharmacy (67/143) M22**

4. Popovic D., Damjanovic S., **Djordjevic T.**, Martic D., Ignjatovic S., Milinkovic N., Banovic M., Lasica R., Petrovic M., Guazzi M., Arena R. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. *Stress*. 2017 Sep;20(5):523-531. doi: 10.1080/10253890.2017.1368488. Epub 2017 Aug 28. **IF (2019) = 3,126; Behavioral Sciences (19/51) M22**

Д. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Резултати ове дисертације дали су детаљан увид у динамику NT-pro-BNP као биомаркера исхемијског оштећења срца, приликом поређења три фенотипске групе исхемијске срчане слабости. Повећање плазма нивоа NT-pro-BNP током напора и плазма нивоа NT-pro-BNP након првог минута опоравка од напора су показани као снажни предиктори нежељених срчаних догађаја код болесника са исхемијском срчаном слабошћу, надмашујући до сада доказане предикторе прогнозе код свих подгрупа пацијената. Промена NT-pro-BNP током напора, као и вредности након првог минута након опоравка су се такође показале супериорнијим предиктром нежељених срчаних догађаја од осталих параметара, такође независно од фенотипске групе исхемијске срчане слабости. Показана је и корелација нивоа NT-pro-BNP и односа TAPSE/PASP.

Стога, резултати ове дисертације су умногоме допринели расветљавању значаја NT-pro-BNP, који је заједно са количником TAPSE/PASP свеобухватни показатељ прогнозе пацијената са исхемијском срчаном слабошћу код свих подтипова ове болести.

Ђ. МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу прегледа докторске дисертације маг. фарм. Тее Ђорђевић под називом „Евалуација динамике и прогностичке вредности Н-терминалног-про-Б тип натриуретског пептида током напора и опоравка код исхемијом изазване срчане слабости ” може се закључити да је кандидат испунио постављене циљеве и да резултати приказани у дисертацији представљају оригиналан и значајан научни допринос, што је потврђено њиховим објављивањем у облику два рада у међународним часописима, чији збир импакт фактора износи 6,356.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвати позитиван Извештај и након добијања сагласности Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду одобри маг. фарм. Теи Ђорђевић јавну одбрану докторске дисертације.

Београд, 25.04.2023.

Чланови Комисије:

1. _____

Др Весна Пешић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

2. _____

Др Арсен Ристић, редовни професор,
Универзитет у Београду – Медицински факултет

3. _____

Др Марија Мацура, редовни професор,
Универзитет у Београду – Факултет спорта и физичке културе