

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИЈЕМАЊЕ			
09.05.17			
Српска	Број	Сектор	Средност
05	5829/3	-1	

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На 53. седници Стручног већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 28. 03. 2017. године, одлуком бр. IV-03-374/21 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Процена клиничког значаја недовољног протока крви, после примарне перкутане интервенције, код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом СТ сегмента” кандидата др Немање Ђенића, у следећем саставу:

- 1. проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
- 2. проф. др Никола Јагић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан
- 3. проф. др Бранко Белеслин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Немање Ђенића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Немање Ђенића, под насловом, „Процена клиничког значаја недовољног протока крви, после примарне перкутане интервенције, код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом СТ сегмента” се бави актуелним истраживањем на тему лечења пацијената са инфарктом миокарда са СТ елевацијом и феномена недовољног протока као честог проблема у клиничкој пракси, у светлу бољег сагледавања предиктора настанка наведеног феномена, а самим тим и бољег приступа и лечења ових пацијената.

одговорна за трећину свих смрти код болесника старијих од 35 година. Феномен недовољног протока јавља се према различитим ауторима у 11 до 40% случајева код болесника са акутним инфарктом миокарда са ST елевацијом, који су лечени примарном перкутаном интервенцијом (рPCI), са адекватном имплантацијом стента или више њих, али без адекватног протока у инфарктној артерији. Ови пацијенти у даљем току имају лошији исход и већу смртност, како током хоспитализације, тако и након отпуста. Није познато који фактори представљају предикторе за развој феномена недовољног протока. Сходно томе, потребно је идентификовати наведене факторе (демографске карактеристике, класичне факторе ризика, параметре саме интервенције), како би на време препознали пацијенте који су у највећем ризику. Етиопатогенеза феномена недовољног протока је мултифакторијална и подразумева, поред осталог, исхемијско време, дисталну емболизацију током саме процедуре, запаљенску етиологију и ослобађање цитокина, као и индивидуалну осетљивост. Локализација инфарктне артерије, ТИМ1 проток пре интервенције, присуство срчане слабости на пријему, параметри функције леве коморе, јесу део фактора за које нема довољно података, када је у питању повезаност са настанком феномена недовољног протока. Постоје подаци који несумњиво потврђују лошији краткорочни и дугорочни исход код ових пацијената, а наведени подаци су такође обухваћени нашом студијом.

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

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „CoBSON“ помоћу следећих кључних речи: „*no-reflow*“, „*ST elevation infarction*“, „*predictors for no reflow*“, „*no-reflow phenomenon*“ и њиховом комбинацијом, утврђено је да постоје студије које су утврђивале постојање предиктора за настанак феномена недовољног протока, али да не постоје студије које се свеобухватно бавиле значајем појединачних критеријума за настанак овог феномена. Такође, нису нађени подаци о међусобном поређењу критеријума и независним прогностичким значајем за сваки од њих посебно. С обзиром да ниједна од публикованих студија није по форми и садржини идентична студији спроведеној од стране др Немање Ђенића, Комисија констатује да докторска дисертација под називом „Процена клиничког значаја недовољног протока крви, после примарне перкутане интервенције, код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента“ представља резултат оригиналног научног рада на пољу истраживања у области кардиологије.

2.3 Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

др Немања Ђенић је рођен 22.11.1973. године Приједору, БиХ. Основну и средњу медицинску школу је завршио у Сарајеву. Медицински факултет у Београду је завршио 2000. године са просечном оценом 8,57. Специјалистички испит из Интерне медицине положио је 07. јуна 2005. године, одличном оценом. Од 2005. год. стално је запослен у

Клиници за ургентну интерну медицину ВМА на радном месту интервентног кардиолога у одељењу за инвазивну кардиолошку дијагностику. Завршио је едукацију за инвазивну кардиолошку дијагностику у КЦС код проф. Миодрага Остојића 2006. и 2007. године. Завршио је курс за РКІ у акутном инфаркту миокарда 2010. године у Швајцарској. Од 2007. године се активно бави перкутаним коронарним интервенцијама у Војномедицинској академији, са више од 500 интервенција на годишњем нивоу (519 процедура 2014. године, од чега 165 рРСІ процедура). 2010. године је положио усмени испит на докторским студијама на Медицинском факултету у Крагујевцу. По националности је Србин. До сада је активно учествовао у раду више конгреса и симпозијума у земљи и у иностранству, са више усмених предавања (ТОВІ – Венеција 2014. године, РСР- Париз 2015. године, BASICS – Београд последње две године). Члан је Српског Лекарског друштва, Српске Лекарске коморе и Удружења кардиолога Србије. Објавио је већи број радова који су публиковани у националним или страним часописима, зборницима у целини или у виду сажетака, а неки од њих су и саопштени на значајним скуповима у земљи и у иностранству. Аутор је и два поглавља у књигама. Говори, чита и пише енглески језик.

Др Немања Ђенић, интерниста-кардиолог, аутор је или коаутор више научних радова објављених у међународним часописима, од чега је један у коме је први аутор у директној вези са докторском дисертацијом под називом „Factors influencing no-reflow phenomenon in patients with ST-segment myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention“ *Vojnosanitetski pregled* (2017); Online First March, 2017. UDC: DOI: 10.2298/VSP160405030D.M23=3 бода.

Сем наведеног, др Ђенић је и први аутор рада који се директно бави интервентном кардиологијом и то компликацијама у сали за катетеризацију срца, а наведене радове је објављивао на више домаћих и страних стручних конгреса као усмено предавање. „Iatrogenic Dissection of the Left Main Coronary Artery during Elective Diagnostic Procedures“, *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(3): 284–287. M23=3 бода.

Др Ђенић је коаутор више радова на пољу интервентне кардиологије, па је тако један од коаутора са групом сарадника који је бави пресеком стања у Србији када је у питању организација лечења болесника са акутним коронарним синдромом, па је и коаутор у тек објављеном раду под насловом „Serbia: coronary and structural heart interventions from 2010 to 2015“ *EuroIntervention* 2017;13:Z1-Z5. M23.

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

1. **Nemanja Djenic**, Boris Džudovic, Radoslav Romanovic, Nenad Ratkovic, Zoran Jovic, Bosko Djukic, Marijan Spasic, Sinisa Stojkovic, Slobodan Obradovic. Factors influencing no-reflow phenomenon in patients with ST-segment myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention; *Vojnosanit Pregl*. 2017; DOI: 10.2298/VSP160405030D. **M23**
2. **Nemanja Djenic**, Boris Dzudovic, Radoslav Romanovic, Nenad Ratkovic, Zoran Jovic, Bosko Djukic, Marijan Spasic, Sinisa Stojkovic, Slobodan Obradovic.

Iatrogenic Dissection of the Left Main Coronary Artery during Elective Diagnostic Procedures. *Vojnosanit Pregl.* 2016; DOI: 10.2298/VSP141208005D. **M23**

3. Predrag Djurić, Zoran Jović, Zoran Stajić, Marijan Spasić, Radomir Matunović, Radoslav Romanović, Nemanja Djeniћ. Very late stent thrombosis of bare-metal coronary stent nine years after primary percutaneous coronary intervention. *Vojnosanit Pregl.* 2016; DOI: 10.2298/VSP141222053D. **M23**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Докторска дисертација др Немање Ћенића, написана је на 97 страница и саржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Методе рада, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

Рад садржи 16 табела, 14 графикона и 16 илустрација, док је у поглављу Литература цитирано 173 библиографске јединице из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, навео значај адекватног лечења актног коронарног синдрома и значај феномена недовољног протока, као честог проблема у свакодневном раду интервентних кардиолога. Наведене су дефиниције овог проблема, а затим урађена историјска ретроспектива и пресек првих сазнања о феномену недовољног протока. Већ на самом почетку наведено је поглавље које се бави клиничким значајем оног феномена што је и један од најважнијих делова самог рада. Цитирани су и најновији подаци када је у питању клинички исход, смртност и прогноза код ових болесника. У делу који се бави патофизиологијом, дат је датаљни опис сложених и комбинованих механизма који су у основи настанка феномена недовољног протока. Посебно су описани поједини механизми, од инфламације, исхемије, дисталне емболизације као и реперфузионих феномена и повреда. Сви подаци су поткрепљени новим референцама и одговарајућим илустрацијама.

У поглављу циљеви истраживања, кандидат је прецизно дефинисао циљеве истраживања и хипотезе студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе. Детаљно је описана методологија извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су прецизно написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Дат је детаљан опис инструмената који су били неопходни током истраживања, а механизми који су били важни за извођење студије су јасно и прецизно дефинисани. На крају је приказан начин на који је вршена анализа добијених резултата статистичком обрадом података. Такође, снага студије је прецизирана и наведена. Сходно наведеном постављене су и одговарајуће хипотезе студије.

Резултати студије су приказани како табеларно, тако и графички, а праћени су одговарајућим текстуалним појашњењима. Јасно је показано да одређени фактори ризика, имају значајност у предикцији настанка феномена недовољног протока, зависно од критеријума који се посматра. Најбољи независни предиктор за развијање феномена недовољног протока, за оба критеријума, јесте срчана слабост, процењена Килип класификацијом на више од 1. ТИМ1 проток 0 или 1 такође је показао високу

статистичку значајност за настанак феномена недовољног протока за оба коришћена критеријума. Коначно када је и питању смртност, оба критеријума су показала статистичку значајност у хоспиталном току лечења, док је на нивоу 6-стомесечне смртности ТИМІ проток показао вишу статистичку значајност, а критеријум резолуције ST сегмента за мање од 70% био на граници значајности.

У закључцима је детаљно сумиран значај појединачних критеријума за феномен недовољног протока и дата појашњења појединачно за сваки критеријум и резултат који се прати (биохуморални маркери некрозе, ЕФ...). Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и у реализацији дисертације. На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Немање Ђенића под насловом „Процена клиничког значаја недовољног протока крви, после примарне перкутане интервенције, код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5 Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата испитивања, кандидат закључује да су одређене карактеристике болесника на пријему значајно утицале на настанак феномена недовољног протока. Животна доб болесника и раније присуство артеријске хипертензије показали су се као независни, статистички високо значајни фактори када је у питању ТИМІ 3 проток, док је анамнеза раније прележаног инфаркта миокарда показала граничну значајност када је у питању овај критеријум за феномен недовољног протока. Део резултата се може навести као следеће:

Пол пацијента, хиперхолестеролемија, пушење или дијабетес нису показали статистичку значајност када је у питању непосредни ангиографски ефекат, мерен ТИМІ протоком.

Срчана слабост на пријему, мерена као Килип класификација већа од 1, показала се као статистички значајан предиктор настанка феномена недовољног протока, за оба критеријума, и за ТИМІ проток и за резолуцију ST сегмента мању од 70% у првих 30–60 минута након реперфузије.

Време од почетка бола до реперфузије било је статистички значајан предиктор када је у питању изостанак резолуције ST сегмента мање од 70% у првих 30–60 минута.

Сама локализација инфаркта, односно инфарктна артерија, није утицала на настанак феномена недовољног протока по оба критеријума.

Истовремено, као статистички значајан фактор за оба критеријума показао се ТИМІ проток пре интервенције. Наиме, пацијенти са протоком на пријему према Килип класификацији 0 или 1, статистички су чешће имали феномен недовољног протока, посматрано за оба критеријума – ТИМІ проток и резолуцију ST сегмента, за мање од 70% у првих 30–60 минута.

На основу свих ових резултата, може се извести закључак да је према анализи спроведеној на око 500 пацијената лечених у Клиници за ургентну 78 интерну медицину ВМА феномен недовољног протока регистрован код укупно 16,2% свих

болесника, процењено према класификацији за TIMI проток, као и код 31,5% пацијената, процењено за критеријум резолуције ST сегмента за мање од 70% у првих 30–60 минута. Најбољи појединачни независни предиктор за развијање феномена недовољног протока, за оба критеријума, јесте срчана слабост, процењена Килип класификацијом на више од 1. TIMI проток 0 или 1 такође је показао високу статистичку значајност за настанак феномена недовољног протока за оба коришћена критеријума. Време од појаве бола до реперфузије било је најважнији појединачни предиктор феномена недовољног протока, процењено на основу резолуције ST сегмента за мање од 70%, у првих 30–60 минута након успешне примарне перкутане ангиопластике. Изостанак резолуције ST сегмента у ЕКГ-у 30–60 минута након реперфузије представља бољи предиктор величине инфаркта и систолне функције леве коморе од ангиографске процене протока након перкутане коронарне ангиопластике. Када је реч о утицају на систолну функцију леве срчане коморе (ЕФЛК), праћену ехокардиографски и путем индекса покретљивости зидова леве коморе (WMSI), доказана је висока статистичка значајност у групи пацијената са испољеним феноменом недовољног протока, праћено преко TIMI протока. У овој групи је доказан и пораст вредности натриуретског пептида типа В (BNP), као и пораст лабораторијских маркера некрозе (макс. СКМВ, макс. LDH). Када је реч о интрахоспиталном морталитету, пацијенти код којих је регистрован феномен недовољног протока, праћено ангиографски (TIMI скор мањи од 3), имали су статистички значајно вишу смртност током периода хоспитализације, а тренд статистичке значајности одржава се и након отпуста из болнице, на нивоу праћења од шест месеци. Пацијенти са феноменом недовољног протока (TIMI критеријум) показали су и статистички значајно већи степен развоја срчане слабости – NYHA класа већа од 1. Коначно, када се посматра шестомесечни сложени исход (смрт, реинфаркт, реваскуларизација циљне артерије, срчана слабост), такође постоји статистички значајна разлика између групе пацијената са нормалним протоком након примарне перкутане интервенције (TIMI 3) и пацијената са испољеним феноменом недовољног протока (TIMI проток мањи од 3). Када су у питању пацијенти са феноменом недовољног протока по критеријуму изостанка резолуције ST сегмента у првих 30–60 минута за мање од 70%, по свим параметрима мерења систолне функције ЛК (ЕФЛК – ехокардиографски преглед, индекс регионалне покретљивости зидова – WMSI, као и биохуморалних параметара, можданог натриуретског пептида типа В (BNP), кардиоспецифичних ензима СКМВ, LDH, те Селвестеровог скорa), регистрована је статистички високо значајна разлика између групе са испољеним феноменом недовољног протока у односу на групу код које овај феномен није регистрован. У случају интрахоспиталне смртности, регистрована је гранично значајна разлика између пацијената са испољеним феноменом недовољног протока, за критеријум изостанка резолуције ST сегмента у првих 30–60 минута, и групе пацијената који су имали адекватну резолуцију ЕКГ промена ($p=0,006$). Шестомесечна смртност код пацијената, према овом критеријуму, није показала статистичку значајност за овај критеријум, док је TIMI проток показао максималну значајност када је у питању крајњи исход.

Неке од кључних тачака могле би се дефинисати на следећи начин:

- Успешна реперфузиона терапија епикардних коронарних артерија не мора подразумевати и успешну ткивну реперфузију, односно може имати за последицу феномен недовољног протока. Феномен недовољног протока уско корелира са величином инфарктног подручја, те према томе представља одличан прогностички индикатор.
- Потребно је рано препознавање ових пацијената и агресиван терапијски приступ.
- Пожељна је редукција емболијског потенцијала током саме интервенције, агресиван фармакотерапијски приступ и унапређење самог механичког приступа током реперфузионе терапије.
- Потребна су даља испитивања и клиничке студије у смислу индикатора препознавања ових пацијената, стратификације ризика и терапијског приступа.

2.6 Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати студије су показали да феномен недовољног протока има велики значај у прогнози пацијената са акутним инфарктом са ST елевацијом, те да је лечење ових пацијената комплексније и мора бити агресивније. Нарочито лошији исход је показан током хоспитализације и у смислу повећане смртности, нарочито у групи пацијената са изостанком TIMI 3 протока након rPCI интервенције. Анализом фактора на пријему можемо прецизније предвидети који пацијенти су у посебно високом ризику. Поред агресивнијег медикаментног лечења, унапређују се и саме перкутане технике, како је и приказано у тескту, а у развоју су и бројни други фармаколошки агенси и механичка средства која се непосредно користе приликом рада у сали за катетеризацију срца.

Овако добијени резултати могу бити од великог значаја за евентуалну модификацију евалуације и терапије пацијената са акутним инфарктом са ST елевацијом.

2.7 Начин презентирања резултата научној јавности

Део резултата истраживања публикован је у више релевантних часописа цитираних у CC/SCI.

ЗАКЉУЧАК

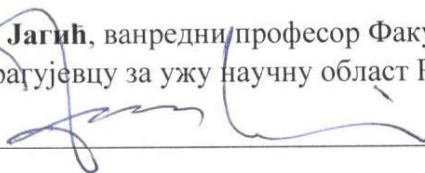
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Немање Ђенића под насловом називом „Процена клиничког значаја недовољног протока крви, после примарне перкутане интервенције, код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента”, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике. Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Немање Ђенића, урађена под менторством проф. др Слободана Обрадовића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за евентуалну модификацију евалуације и терапије пацијената са акутним инфарктом са елевацијом ST сегмента. Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Процена клиничког значаја недовољног протока крви, после примарне перкутане интервенције, код болесника са акутним инфарктом миокарда и елевацијом ST сегмента”, кандидата др Немање Ђенића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



2. Проф. др Никола Јагић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, члан



3. Проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, дана 19.04.2017