

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-CA, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Značaj konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon intravenske aplikacije adenozina i dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta“

kandidata dr Srdjana Aleksandrića, zaposlenog u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Branko Beleslin.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milan Nedeljković, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Ana Djordjević-Dikić, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloje Tomašević, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta 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 Srdjana Aleksandrića napisana je na ukupno 328 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 101 tabela i 77 slika i grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

Uvod sadrži sedam osnovnih delova. U **uvodu** je navedena definicija i morfologija miokardnog mosta, i detaljno je objašnjena savremena klasifikacija miokardnog mosta prema morfologiji. Detaljno su objašnjeni i fiziologija koronarnog protoka kroz arteriju sa ovom anomalijom srčane arterije, patofiziološki aspekti miokardnog mosta i mogući mehanizmi

nastanka ishemije miokarda, kao i klasifikacija miokardnog mosta prema kliničkoj prezentaciji. Potom je dat prikaz savremenih invazivnih i neinvazivnih dijagnostičkih metoda pomoću kojih se ispituje funkcionalna značajnost fiksne koronarne stenozе kao najčešće koronarne lezije, kao i ograničenja ovih metoda u pogledu ispitivanja funkcionalne značajnosti miokardnog mosta. U poslednjem delu uvoda, kandidat nas upoznaje sa najvažnijim hemodinamskim razlikama između fiksne koronarne stenozе i miokardnog mosta kao dinamične, tranzitorne stenozе, kao i sa pretpostavljenom radnom hipotezom koju ispituje.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja dijagnostičkog značaja pojedinih invazivnih funkcionalnih parametara (konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka, kao i koronarne rezerve protoke) nakon iv. davanja adenzina i dobutamina kod bolesnika sa izolovanim miokardnim mostom, i to poređenjem ovih parametara sa rezultatima stres-ehokardiografskog testa (zlatni standard), kliničkim simptomima i kliničkom prezentacijom bolesnika sa ovom anomaljom koronarne arterije, i angiografskim karakteristikama miokardnih mostova.

U **Metodologiji rada** dati su kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje bolesnika iz studije. Ovo je prospektivna studija koja je sprovedena u periodu od januara 2011. do juna 2017. godine na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Detaljno je opisan dizajn studije, a bolesnici koji su ispunili osnovne kriterijume za uključivanje u studiju su ispitivani u pogledu postojanja kliničkih simptoma i objektivnih znakova ishemije miokarda treadmill stres-ehokardiografskim testom, potom im je radjena koronarna angiografija sa invazivnim merenjem konvencionalne i dijastolne frakcije rezerve protoka, kao i koronarne rezerve protoke, nakon iv. davanja adenzina i dobutamina, dok su postproceduralno detaljno mereni angiografski parametri miokardnog mosta u bazalnim uslovima, 1 minut nakon intrakoronarnog davanja 200 µg nitroglicerina, i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su pre uključivanja u studiju potpisali Informisani pristanak za učešće u studiji u dva primerka, od kojih je jedan primerak ostao kod bolesnika, a drugi je zadržan od strane istraživačkog tima.

Rezultati rada izneti su na 181 strana, proizilaze iz metodologije rada, detaljno su opisani u tekstu, i grafički jasno prikazani na 92 tabele i 45 slika i grafikona.

Diskusija je izneta na 65 strana, napisana je jasno i pregledno, i prikazane su 4 tabele i 14 slika i grafikona. U ovom poglavlju analizirani su dobijeni rezultati u odnosu na podatke drugih istraživanja iz savremene svetske literature.

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

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 270 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Kod svih bolesnika uključenih u studiju postojao je jedan miokardni most koji je uvek bio lokalizovan u medijalnom segmentu leve prednje descendentne koronarne arterije. U ukupnoj ispitivanoj populaciji, "simptomatski" miokardni most je imalo 50 bolesnika (83,3%), a "asimptomatski" miokardni most 10 bolesnika (16,7%). Trideset i osam bolesnika (76%) je imalo tegobe po tipu stabilne angine pektoris (tipične i atipične), dok je 12 bolesnika (24%) imalo akutni koronarni sindrom. Devetnaest bolesnika ($19/60=31,7\%$) je imalo pozitivan stres-ehokardiografski test za ishemiju miokarda, i ovaj test je bio pozitivan isključivo u grupi simptomatskih bolesnika sa miokardnim mostom koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pektoris.

Kvantitativnom koronarnom angiografijom pokazano je da u svim uslovima merenja (bazalni uslovi, nakon ic. davanja nitroglicerina i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina) sistolna kompresija intramiokardnog segmenta koronarne arterije u značajnoj meri perzistira i tokom rane dijastole, odnosno da značajna dekompresija arterije nastaje tek u sredini, a ne na početku dijastole. Takodje, pokazano je i da je dekompresija arterije u nivou miokardnog mosta istovremeno i nepotpuna, i da praktično dostiže svoj maksimum upravo u sredini dijastole. Dakle, dekompresija intramiokardnog segmenta koronarne arterije je istovremeno usporena i nepotpuna, i ovaj fenomen je u literaturi poznat pod nazivom "kasna dijastolna relaksacija" intramiokardnog segmenta arterije, i danas se smatra glavnim hemodinamskim poremećajem kod miokardnog mosta. Rezultati naše studije su pokazali da dobutamin značajno povećava senzitivnost koronarne angiografije za otkrivanje miokardnog mosta, kao i da je ona značajno veća u odnosu na senzitivnost nitroglicerina. Dobutamin značajno povećava stepen kompresije intramiokardnog segmenta arterije u svim fazama srčanog ciklusa, a naročito u sistoli i ranoj dijastoli, i to na dva načina: 1. smanjenjem minimalnog luminalnog dijametra u nivou miokardnog mosta koje nastaje zbog povećanja

ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta arterije od strane miokardnih vlakana koji ga premošćavaju, i 2. umerenim povećanjem dijametra koronarne arterije proksimalno i distalno od miokardnog mosta koja je posledica umerenog vazodilatatornog dejstva dobutamina na epikardijalnu koronarnu arteriju čime se povećava i njen referentni dijametar. U grupi bolesnika sa objektivno dokazanom ishemijom miokarda na stres-ehokardiografskom testu, procenat dijametra stenozе intramiokardnog segmenta arterije je nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina bio značajno veći u svim fazama srčanog ciklusa u odnosu na procenat dijametra stenozе u bazalnim uslovima i nakon ic. davanja nitroglicerina. U grupi bolesnika bez objektivno dokazane ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu, procenat dijametra stenozе intramiokardnog segmenta arterije je nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina bio značajno veći samo u sistoli u odnosu na procenat dijametra stenozе u bazalnim uslovima i nakon ic. davanja nitroglicerina; u ranoj dijastoli je bio značajno veći u odnosu na procenat dijametra stenozе u bazalnim uslovima, ali ne i u odnosu na procenat dijametra stenozе nakon davanja nitroglicerina; dok je u sredini i na kraju dijastole stvarna razlika između srednjih vrednosti procenta dijametra stenozе izmerena u svim uslovima merenja bila klinički neznačajna i iznosila je 5,61-6,22%. Multivarijatna logistička regresiona analiza je pokazala da su najjači nezavisni angiografski prediktori ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu bili minimalni luminalni dijametar u ranoj dijastoli (OR 0,916; 95%CI: 0,867-0,967; p=0,001), procenat dijametra stenozе u ranoj dijastoli (OR 1,247; 95%CI: 1,005-1,548; p=0,045) i procenat dijametra stenozе na kraju dijastole (OR 1,362; 95%CI: 1,075-1,725; p=0,011) koji su izmereni nakon primene visokih doza dobutamina. ROC analiza je pokazala da granične vrednosti minimalnog luminalnog dijametra (MLD) <1,06 mm u ranoj dijastoli, procenta dijametra stenozе (DS) >55% u ranoj dijastoli i procenta dijametra stenozе (DS) intramiokardnog segmenta arterije (MM) >38% na kraju dijastole, a koji su izmereni nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (DOBmax), imaju najveću senzitivnost i specifičnost za otkrivanje bolesnika sa miokardnim mostom koji imaju ishemiju miokarda na stres-ehokardiografskom testu (MLD MM DOBmax u ranoj dijastoli: AUC 0,933; 95%CI: 0,866-1,000; p<0,001; senzitivnost 84%, specifičnost 90%; procenat DS MM DOBmax u ranoj dijastoli: AUC 0,931; 95%CI: 0,868-0,993; p<0,001; senzitivnost 90%, specifičnost 85%; procenat DS MM DOBmax na kraju dijastole: AUC 0,952; 95%CI: 0,901-1,000; p<0,001; senzitivnost 100%, specifičnost 83%). Jedan od najvažnijih uzroka ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa miokardnim mostom bila je značajna kompresija intramiokardnog segmenta arterije u ranoj dijastoli koja je praktično >50% dijametra stenozе tokom davanja dobutamina. Ovo je

direktan dokaz da na pojavu ishemije miokarda kod ovih bolesnika utiče način dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, a ne stepen njegove sistolne kompresije. U ovoj studiji smo pokazali da kod bolesnika sa miokardnim mostom koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda na stres-ehokardiografskom testu, nakon davanja visokih doza dobutamina i ubrzanja srčane frekvencije, dolazi do izražaja oštećenja dekompresija intramiokardnog segmenta arterije u dijastoli, odnosno da se miokardni most praktično ponaša kao fiksna stenoza koronarne arterije. Izgleda da dobutamin ima glavnu ulogu u ispitivanju načina dekomompresije intramiokardnog segmenta arterije tokom povećanih metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (fizički ili emotivni stres).

Izvodljivost adenzozinskog testa za procenu frakcione rezerve protoka (FFR) je iznosila 93,3% (56/60), dok je izvodljivost dobutaminskog testa iznosila 100% (60/60). Konvencionalna-FFR je bila značajno manja nakon iv. davanja adenzozina u odnosu na FFR u bazalnim uslovima ($0,84 \pm 0,04$ vs. $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,001$), kao i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na FFR u bazalnim uslovima ($0,84 \pm 0,06$ vs. $0,92 \pm 0,03$, $p < 0,001$), ali nije postojala značajna razlika između srednjih vrednosti konvencionalne-FFR nakon davanja adenzozina i dobutamina ($0,84 \pm 0,04$ vs. $0,84 \pm 0,06$, $p = 0,852$). Dijastolna-FFR je bila značajno manja nakon iv. davanja adenzozina u odnosu na dijastolnu-FFR u bazalnim uslovima ($0,79 \pm 0,08$ vs. $0,89 \pm 0,04$, $p < 0,001$), kao i nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina u odnosu na dijastolnu-FFR u bazalnim uslovima ($0,76 \pm 0,08$ vs. $0,89 \pm 0,04$, $p < 0,001$), ali je i dijastolna-FFR nakon davanja maksimalne doze dobutamina bila značajno manja u odnosu na dijastolnu-FFR nakon davanja adenzozina ($0,76 \pm 0,08$ vs. $0,79 \pm 0,08$, $p = 0,018$). Konvencionalna-FFR dobijena primenom adenzozinskog (ADO) i dobutaminskog (DOB) testa se nije značajno razlikovala u odnosu na rezultate stres-ehokardiografskog testa (FFR ADO: $0,84 \pm 0,04$ vs. $0,83 \pm 0,06$, $p = 0,396$; FFR DOBmax: $0,83 \pm 0,08$ vs. $0,84 \pm 0,04$, $p = 0,584$). Dijastolna-FFR nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina je bila značajno manja u grupi stres-ehokardiografski pozitivnih bolesnika u odnosu na grupu stres-ehokardiografski negativnih ($0,70 \pm 0,07$ vs. $0,79 \pm 0,06$, $p < 0,001$), ali ne i dijastolna-FFR nakon iv. davanja adenzozina ($0,79 \pm 0,07$ vs. $0,78 \pm 0,09$, $p = 0,613$). ROC analiza je pokazala da granična vrednost dijastolne-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa $\leq 0,76$ ima najveću senzitivnost (95%), specifičnost (95%), pozitivnu prediktivnu vrednost (90%) i negativnu prediktivnu vrednost (98%) za otkrivanje bolesnika sa miokardnim mostom koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda na stres-ehokardiografskom testu (AUC 0,927; 95%CI: 0,833-

1,000; $p < 0,001$). Ukupna dijagnostička vrednost testa je iznosila 95%. Ovo je prva studija koja je pokazala da je dijastolna-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa, a ne primenom adenozina, bolja u predikciji ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa izolovanim miokardnim mostom. Utvđjeno je odlično slaganje izmedju 2 dijagnostička testa u proceni ishemije miokarda koji su predstavljeni kao dihotomne kategorijske varijable: dijastolna-FFR nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina ($0 = >0,76$; $1 = \leq 0,76$) i rezultata stres-ehokardiografskog testa ($0 =$ nema ishemije; $1 =$ ima ishemije) - kappa vrednost 0,886, $p < 0,001$. Multivarijatna linearna regresiona analiza je pokazala da je najvažniji nezavisni prediktor vrednosti dijastolne-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa bio procenat dijametra stenozе intramiokardnog segmenta arterije u ranoj dijastoli koji je izmeren nakon davanja visokih doze dobutamina (nestandardizovani koeficijent B: -0,003; 95%CI: -0,004--0,001; beta koeficijent: -0,412; R²: 0,243; $p = 0,007$). Takodje, pokazano je da stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na vrednost konvencionalne i dijastolne-FFR dobijene primenom adenozinskog i dobutaminskog testa kod bolesnika sa miokardnim mostom. To znači da na smanjenje dijastolne-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa kod bolesnika sa miokardnim mostom, osim maksimalno postignute hiperemije, utiče i način dekompresije intramiokardnog segmenta arterije. Ako ishemiju miokarda prikažemo kroz vrednost dijastolne-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa i predstavimo je kao dihotomnu kategorijsku varijablu ($0 = >0,76$; $1 = \leq 0,76$), ROC analizom dobijamo iste granične vrednosti minimalnog luminalnog dijametara $< 1,06$ mm u ranoj dijastoli i procenta dijametra stenozе intramiokardnog segmenta arterije $> 55\%$ u ranoj dijastoli, koji su izmereni nakon davanja maksimalne doze dobutamina, koje najbolje diskriminišu bolesnike sa miokardnim mostom sa i bez ishemije miokarda prema vrednostima dijastolne-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa, sa nešto manjom senzitivnošću i praktično istom specifičnošću u odnosu na diskriminaciju bolesnika sa i bez ishemije miokarda prema rezultatima stres-ehokardiografskog testa (MLD MM DOBmax u ranoj dijastoli: AUC 0,876; 95%CI: 0,778-0,974; $p < 0,001$; senzitivnost 75%, specifičnost 87%; procenat DS MM DOBmax u ranoj dijastoli: AUC 0,898; 95%CI: 0,807-0,989; $p < 0,001$; senzitivnost 85%, specifičnost 85%). Dijastolna-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa je uz angiografske parametre koji su izmereni nakon iv. davanja maksimalne doze dobutamina (minimalni luminalni dijametar u ranoj dijastoli, procenat dijametra stenozе u ranoj dijastoli, i procenat dijametra stenozе na kraju dijastole), bila nezavisni prediktor ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa miokardnim mostom (OR 0,807; 95%CI: 0,666-0,978; $p = 0,028$).

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Danas se kao zlatni standard za merenje frakcione i koronarne rezerve protoka u proceni funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе koristi adenoziński test zbog toga što je adenozin najpotentniji koronarni vazodilatator koji prevashodno deluje na intramiokardne arteriole čime značajno smanjuje mikrovaskularnu rezistenciju (Picano E, 2015; Pijls i sar, 1996). U novije vreme, pokazano je da se vazodilatatorni test za procenu frakcione i koronarne rezerve protoka može izvoditi i primenom visokih doza dobutamina intravenski ($>20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) za koje je utvrđeno da imaju isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenozin, delujući direktno na β_2 -adrenergičke receptore u intramiokardnim arteriolama (Stoddard i sar, 1995; Takeuchi i sar, 2001; Ahmari i sar, 2006; Meimoun i sar, 2006; Bartunek i sar, 1999; Severi i sar, 1995; Skopicki i sar, 1997; Meimoun i sar, 2005; Petropoulakis i sar, 1999; Vatner i sar, 1974; Miyashiro i sar, 1993). Zbog svoje visoke senzitivnosti i specifičnosti u otkrivanju funkcionalno značajne fiksne koronarne stenozе, dobutaminski test danas predstavlja značajnu alternativu u proceni frakcione i koronarne rezerve protoka, naročito kod bolesnika kod kojih postoje kontraindikacije za primenu adenozina (hronična obstruktivna bolest pluća, bronhijalna astma, bradikardija, AV blok II i III stepena, itd.) (Stoddard i sar, 1995; Takeuchi i sar, 2001; Ahmari i sar, 2006; Meimoun i sar, 2006; Bartunek i sar, 1999; Severi i sar, 1995; Skopicki i sar, 1997; Meimoun i sar, 2005; Petropoulakis i sar, 1999; Vatner i sar, 1974; Miyashiro i sar, 1993). Imajući u vidu da miokardni most predstavlja dinamičnu, tranzitornu stenozu koja zavisi od jačine ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta arterije, nekoliko autora sugerisalo je da je za procenu njegove funkcionalne značajnosti neophodna inotropna stimulacija miokarda koja se najbolje postiže intravenskim davanjem dobutamina (Escaned i sar, 2003; Hakeem A i sar, 2010). Escaned i sar. su prvi uočili da se funkcionalna značajnost miokardnog mosta može postići samo nakon inotropne stimulacije dobutaminom, i da je neophodna procena dijastolne-FFR nakon davanja dobutamina koja se postiže isključivanjem sistolne komponente srčanog ciklusa (Escaned i sar, 2003). Medjutim, ova studija je imala nekoliko velikih nedostataka: 1. studija je radjena na malom broju pacijenata (ukupno 12); 2. kao zlatni standard za procenu ishemije miokarda korišćena je stresna elektrokardiografija; i 3. korišćene su samo doze dobutamina do $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Takodje, u dosadašnjoj literaturi nema podataka o dijagnostičkom i prognostičkom značaju konvencionalne i dijastolne-FFR dobijene primenom adenozinskog i dobutaminskog testa kod bolesnika sa izolovanim miokardnim mostom.

Ovo je prva studija koja je pokazala da je dijastolna-FFR dobijena primenom visokih doza dobutamina, a ne primenom adenzina, bolja u predikciji ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa izolovanim miokardnim mostom. Dijastolna-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa je bila jedan od nezavisnih prediktora ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod ovih bolesnika. Granična vrednost dijastolne-FFR dobijene nakon iv. davanja visokih doza dobutamina $\leq 0,76$ predstavlja najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti za otkrivanje ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa miokardnim most, sa senzitivnošću od 95% i specifičnošću od 95%, pozitivnom prediktivnom vrednošću od 90%, i negativnom prediktivnom vrednošću od 98%. Ova granična vrednost dijastolne-FFR nakon davanja visokih doza dobutamina za procenu funkcionalne značajnosti miokardnog mosta je ista kao i granična vrednost dijastolne-FFR nakon davanja adenzina za procenu funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе (Abe i sar, 2000). To znači da je ishemija miokarda univerzalan fenomen, bez obzira o kom se tipu koronarne lezije radi (fiksna stenozа, miokardni most, ili koronarna ektazija).

Glavno pitanje je zašto je dobutamin bolji od adenzina u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta, ako znamo da je dobutamin manje potentan vazodilatator intramiokardnih arteriola u odnosu na adenzin. U ovoj studiji potvrđeni su rezultati ranijih studija da se dobutaminom indukovana maksimalna hiperemija postiže pri dozi dobutamina >20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, odnosno da dobutamin u dozi >20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ima isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenzin, bez obzira na prisustvo ili odsustvo ishemije miokarda (Stoddard i sar, 1995; Takeuchi i sar, 2001; Ahmari i sar, 2006; Meimoun i sar, 2006; Bartunek i sar, 1999; Severi i sar, 1995; Skopicki i sar, 1997; Meimoun i sar, 2005; Petropoulakis i sar, 1999; Aleksandric i sar, 2016). To naročito važi kod bolesnika sa objektivno dokazanom ishemijom miokarda kod kojih je maksimalni vazodilatatorni kapacitet intramiokardnih arteriola već iscrpljen fenomenom "autoregulacije", pa je i vazodilatatorni efekat mnogo potentnijeg adenzina na mikrocirkulaciju slabiji, odnosno njegov vazodilatatorni efekat je jednak vazodilatatornom efektu manje potentnog dobutamina (Meimoun i sar, 2006; Bartunek i sar, 1999; Severi i sar, 1995; Skopicki i sar, 1997; Aleksandric i sar, 2016). Medjutim, kod bolesnika sa miokardnim mostom koji su imali objektivno dokazanu ishemiju miokarda na stres-ehokardiografskom testu, dijastolna-FFR dobijena primenom visokih doza dobutamina je imala značajno manju vrednost u odnosu na dijastolnu-FFR dobijenu primenom adenzina, što znači da je na smanjenje dijastolne-FFR tokom izvođenja dobutaminskog testa uticao još jedan faktor ili više njih. U ovoj studiji, najvažniji nezavisni prediktori ishemijske vrednosti dijastolne-FFR

dobijene primenom dobutamina ($\leq 0,76$) su bili minimalni luminalni dijametar $\leq 1,06$ mm i procenat dijametra stenozе intramiokardnog segmenta arterije $\geq 55\%$ u ranoj dijastoli koji su takodje izmereni nakon davanja visokih doza dobutamina. To znači da na smanjenje dijastolne-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa kod bolesnika sa miokardnim mostom, osim maksimalno postignute hiperemije, utiče i način dekompresije intramiokardnog segmenta arterije. Istovremeno, i dijastolna-FFR dobijena primenom dobutamina, i minimalni luminalni dijametar $\leq 1,06$ mm i procenat dijametra stenozе $\geq 55\%$ u ranoj dijastoli, kao i procenat dijametra stenozе intramiokardnog segmenta arterije $\geq 38\%$, izmereni tokom izvodjenja dobutaminskog testa, su bili i najvažniji nezavisni prediktori ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu. U ovoj studiji je pokazano da se kod bolesnika sa miokardnim koji imaju objektivno dokazanu ishemiju miokarda, ova anomalija koronarne arterije pri inotropnoj i hronotropnoj stimulaciji dobutaminom ponaša kao fiksna koronarna stenozа zbog značajno oštećene dekompresije intramiokardnog segmenta arterije, koja se pogoršava sa ubrzanjem srčane frekvencije i skraćenjem dijastole. I upravo je oštećena, odnosno usporena i nepotpuna dekompresija arterije u nivou miokardnog mosta, dodatni faktor koji utiče na smanjenje dijastolne-FFR tokom izvodjenja dobutaminskog testa i pojavu ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu. Ovim smo pokazali da uloga dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta nije u povećavanju ekstravaskularne kompresije intramiokardnog segmenta arterije kako se to do sada mislilo (Escaned i sar, 2003; Hakeem A i sar, 2010), već da dobutamin ima glavnu ulogu u ispitivanju načina dekompresije intramiokardnog segmenta arterije tokom povećanih metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (fizički ili emotivni stres). I to je nova uloga dobutamina u evaluaciji funkcionalne značajnosti miokardnog mosta koju smo otkrili u ovoj studiji.

Analizom angiografskih i invazivnih funkcionalnih parametara kod bolesnika sa miokardnim mostom pokazali smo da stepen sistolne kompresije intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na funkcionalnu značajnost miokardnog mosta, niti na pojavu kliničkih simptoma i klinički manifestne ishemijske bolesti srca kod ovih bolesnika. Stres-ehokardiografski test je bio pozitivan za ishemiju miokarda isključivo kod bolesnika sa miokardnim mostom koji su imali tegobe po tipu stabilne angine pectoris (tipične ili atipične), što znači da je kod ovih bolesnika glavni hemodinamski poremećaj bila usporena i nepotpuna dekompresija arterije u nivou miokardnog mosta koja je u literaturi poznata pod nazivom "kasna dijastolna relaksacija" intramiokardnog segmenta arterije (Lovell i sar, 2003; Schwarz i sar, 1996; Schwarz i sar, 1997; Klues i sar, 1997; Ge i sar, 1994; Ge i sar, 1999; Aleksandric i sar,

2016). Pojava ishemije miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom koji imaju tegobe po tipu stabilne angine pektoris posledica je tri istovremena efekta: 1. ubrzanja srčanog rada i skraćenja dijastole u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema, 2. značajno oštećene dekompresije intramiokardnog segmenta arterije koja dovodi do značajne kompresije arterije i u fazi rane dijastole (>50% djametra stenozе), i 3. smanjenja “ranog” dijastolnog protoka krvi i “rane” dijastolne perfuzije miokarda, naročito njegovog subendokardnog sloja (Uusitalo i sar, 2015; Gould i Johnson, 2015; Tarantini i sar, 2016).

U ovoj studiji pokazano je da nijedan klinički, angiografski i funkcionalni parametar nije uticao na pojavu akutne ishemije miokarda kod bolesnika sa miokardnim mostom, što znači da u tom procesu učestvuju neki drugi mehanizmi.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Aleksandric S**, Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, Parapid B, Teofilovski-Parapid G, Stepanovic J, Simic D, Nedeljkovic I, Petrovic M, Dobric M, Tomasevic M, Banovic M, Nedeljkovic M, Ostojic M. Noninvasive assessment of myocardial bridging by coronary flow velocity reserve with transthoracic Doppler echocardiography: vasodilator vs. inotropic stimulation. *Int J Cardiol.* 2016;15;225:37-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.101.
2. **Aleksandric S**, Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, Teofilovski-Parapid G, Stepanovic J, Banovic M, Ostojic M. Noninvasive measurement of coronary flow velocity reserve during inotropic stimulation as an additional tool for hemodynamic assessment of myocardial bridging. *Int J Cardiol.* 2017;15;229:64. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.271.
3. Nikolic D, Radovic M, **Aleksandric S**, Tomašević M, Filipovic N. Prediction of coronary plaque location on arteries having myocardial bridge, using finite element models. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;117:137-44. doi: 10.1016/j.cmpb. 2014.07.012.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Značaj konvencionalne i dijastolne frakcione rezerve protoka nakon intravenske aplikacije adenozina i dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta“ dr Srdjana Aleksandrića je vanrednog kvaliteta, i do sada ne samo u našoj zemlji nego i u svetskoj literaturi jedna od najiscrpnijih kliničkih analiza miokardnih mostova na koronarnim arterijama. U doktorskoj disertaciji su do sada u kontekstu pojave miokardne ishemije kod bolesnika sa miokardnim mostom, najpotpunije opisane i prikazane

patoanatomske osobine putem detaljne analize kvantitivne koronarne angiografije u različitim fazama srčanog ciklusa i funkcionalne osobine miokardnog mosta putem merenja frakcione rezerve protoka pod dejstvom i adenzina i dobutamina. Autor je u svojoj doktorskoj disertaciji prvi put dokazao povezanost miokardne ishemije sa nepotpunom dekompresijom miokardnog mosta tokom dijastole, kao i vrednost merenja dijastolne faze frakcione rezerve protoka tokom davanja dobutamina kao superiornu u određivanju funkcionalnog značaja miokardnog mosta. Naučni doprinos i originalnost doktorske disertacije se ogleda u tome što je ovo prva studija koja je pokazala da je dijastolna frakciona rezerva protoka dobijena primenom visokih doza dobutamina, a ne primenom adenzina, bolja u predikciji ishemije miokarda na stres-ehokardiografskom testu kod bolesnika sa izolovanim miokardnim mostom, i koja je objasnila zašto konvencionalna frakciona rezerva protoka dobijena primenom dobutaminskog testa ima malu senzitivnost i specifičnost za otkrivanje funkcionalno značajnog miokardnog mosta.

Ova doktorska disertacija je urađena 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 Srdjana Aleksandrića, i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Milan Nedeljković

Prof. dr Ana Djordjević-Dikić

Prof. dr Miloje Tomašević

Mentor:

Prof. dr Branko Beleslin
