

NAUČNOM VEŠTAČENJU U MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veštačenja Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 16.06.2015. godine, broj 4600/15, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Efekat vazodilatarnih lekova u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta kod nastanka usporenog koronarnog protoka“

kandidata mr dr Jelene Kostić, zaposlene na Kliničkom Centru Srbije u Beogradu na Klinici za Kardiologiju. Mentor je Prof. dr Branko Beleslin.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milan Nedeljković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ana Djordjević-Dikić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Miodrag Ostojić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veštačenju u Medicinskom fakulteta sledeće:

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sc. dr Jelene Kostić napisana je na 127 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno: 32 slike, 17 grafikona, 14 dijagrama i 17 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćena korišćenih u tekstu.

U **uvodu** postoji kratak osvrt na nastanak i razvoj koronarne mikrocirkulacije sa akcentom na njen značaj u perfuziji miokarda, tj. posledicama koje nastaju ukoliko dodje do razvoja mikrovaskularne disfunkcije kao posledica reperfuzione povrede.

Opisana je uloga jonskih kanala u regulaciji mikrovaskularne funkcije. Detaljno su opisani kalijumovi kanali i njihov mehanizam delovanja kao i zaštitna uloga koju imaju kod ishemijsko/reperfuzionih povreda nastalih usled ishemije u akutnom infarktu miokarda.

Objašnjen je mehanizam delovanja Nikorandila na mikrovaskularnu cirkulaciju i na koji način pomaže u smanjivanju stepena mikrovaskularne disfunkcije.

Detaljno je opisan pojam Indeksa mikrovaskularne rezistencije, na način merenja kao i značaj ovog merenja u uslovima narušene mikrovaskularne funkcije izazvane akutnim infarktom miokarda.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju uticaja efekta nikorandila na mikrovaskularnu funkciju merenjem indeksa mikrovaskularne rezistencije, kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda koji imaju elevaciju ST segmenta kao i njegov uticaj na poboljšanje globalnog oporavka funkcije leve komore. Takodje je ispitivan i značaj indeksa mikrovaskularne rezistencije kao prediktora oporavka globalne funkcije leve komore.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je studija radjena na Klinici za Kardiologiju, Klinici Centra Srbije u Beogradu. Ovo je bila monocentrična prospektivna studija kod koje su svi pacijenti imali prvi infarkt miokarda i nasumično su uključivani u grupu tretiranu Nicorandilom ili Kontrolnu grupu, koristeći i permutovanu blok randomizaciju u cilju uspostavljanja ravnoteže u studiranoj populaciji shodno broju ispitanika. Obe grupe su imale po 32 bolesnika. U ispitivanje je uključeno 64 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i elevacijom ST segmenta, sa uspojenim ili bez protoka na koronarnoj arteriji odgovornoj za infarkt miokarda. Precizno su navedeni način davanja nikorandila ili placeba kao i vremenski intervali vršenih merenja.

Detaljno je opisana metodologija ispitivanja koja podrazumeva uticaj nikorandila na mikrovaskularnu cirkulaciju, određivanje prognostičkih vrednosti invazivnog parametara, Indeksa mikrovaskularne rezistencije, kao i neinvazivnih prognostičkih parametara, merenje koronarne rezerve protoka, ejsione frakcije i indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore u oporavku globalne funkcije leve komore.

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 178 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati koje smo dobili u našoj studiji su sledeći. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama u totalnom vremenu trajanja ishemijske p 0.240. Broj balona pre dilatacija, manualnih tromboaspiracija, administracija GPIIb/IIIa inhibitora i postdilatacija bio je sličan u obe grupe. PPKI bila je angiografski uspešna kod svih pacijenata, postignut je TIMI3 protok, MBG3 nije dobijen samo kod tri pacijenta (Kontrolna grupa). Među grupama nije bilo statistički značajne razlike u nivou kardiospecifičnih enzima (CK, Troponin), samo je CK MB bio niži kod pacijenata u Nikorandil grupi. Statistički nije postojala značajna razlika u rezoluciji ST-segmenta između pacijenata obe grupe, ipak kod pacijenata u Nikorandil grupi postojala je veća tendencija rezolucije ST-segmenta, 4.4 ± 2.3 mm u Kontrolnoj grupi naspram 5.3 ± 3.2 mm u Nikorandil grupi, p 0.205.

Indeks mikrovaskularne rezistencije bio je statistički značajno niži kod pacijenata u Nikorandil grupi pre i nakon davanja nikorandila, 14.0 ± 5.2 naspram 10.0 ± 3.7 mmHg, p<0.001. Nije postojala statistički značajna razlika u merenju indeksa mikrovaskularne rezistencije među grupama pre davanja nikorandila, dok je po njegovoj administraciji postojala statistički značajna razlika 10.0 ± 3.7 u Nikorandil grupi naspram 23.9 ± 20.9 mmHg u Kontrolnoj grupi, p<0.001.

Merenjem koronarne rezerve protoka neinvazivnim putem dan posle PPKI dobijene su statistički značajno veće vrednosti kod pacijenata u Nikorandil grupi u odnosu na Kontrolnu (2.69 ± 0.38 vs. 2.03 ± 0.41 , p<0.001). Ehokardiografska analiza globalne funkcije leve komore kao i procena indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore merene istog dana kao i CFR bile su statistički značajno bolje kod pacijenata u Nikorandil u odnosu na Kontrolnu grupu (EF $56.6 \pm 6.6\%$ vs. $47.4 \pm 8.0\%$, p<0.001; WMSI 1.14 ± 0.18 vs. 1.50 ± 0.27 , p<0.001).

Nakon 3 meseca pra enja dobijene vrednosti ejskione fraksije, indeksa segmentne pokretljivosti zida leve komore i koronarne rezerve protoka merene neivazivnim putem statisti ki zna ajno su bile bolje kod pacijenata u Nikorandil u odnosu na Kontrolnu grupu (EF $57.5\pm 6.2\%$ vs. 50.7 ± 7.0 , $p<0.001$; WMSI 1.07 ± 0.08 vs. 1.34 ± 0.25 , $p<0.001$). Merenje koronarne rezerve protoka pokazalo je dalje statisti ki zna ajno poboljšanje kod pacijenata u Nikorandil grupi 2.92 ± 0.54 u odnosu na dobijene vrednosti kod pacijenata u Kontrolnoj grupi 2.46 ± 0.36 , $p<0.001$.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Relativno je mali broj radova koji se bavi uticajem nikorandila na mikrovaskularnu funkciju u akutnom infarktu miokarda i radjeni su u Japanu. Randomizovanu studiju kod 368 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i petogodišnjim pra enjem radio je Hideki sa sar. (83). U studiji su davali nikorandil neposredno pre primarne PKI, u dozi od 12 mg razblaženog sa 100ml fiziološkog rastvora u intravenskoj infuziji tokom 20-30 minuta. Pratili su neposredno poboljšanje mikrovaskularne funkcije posmatraju i postignut TIMI protok, reperfuzione aritmije, rezoluciju ST-segmenta, maksimalne vrednosti Kreatin Kinaze, a tokom perioda pra enja u estalost razvijanja sr ane slabosti, mortalitet u obe grupe. Dobijeni rezultati govorili su o o uvanijoj funkciji mikrocirkulacije neposredno kao i funkcije leve komore tokom perioda pra enja. Ito i sar. u svojoj kross-over (ukrštenoj) studiji (142) sa 60 bolesnika u akutnom infarktu miokarda, podeli bolesnike na nikorandil i nitroglicerin grupu. Bolesnicima u nikorandil grupi po završenoj primarnoj PKI merili su bazalni IMR, nakon toga bolesnici su dobijali intrakoronarni bolus u dozi od 2mg nikorandila, ponovo im je meren IMR, nakon ega im je intrakoronarno dat bolus nitroglicerina u dozi od $250\mu\text{g}$ i ponovo izmeren IMR. Bolesnici u nitroglicerin grupi nakon završene primarne PKI i bazalno izmerenog IMR-a dobili su intrakoronarni bolus od $250\mu\text{g}$ nitroglicerina nakon ega je ponovo meren IMR posle koga su dobili intrakoronarni bolus od 2mg nikorandila i ponovo im je meren IMR. Indeks mikrovaskularne rezistencije bio je znatno niži kod bolesnika obe grupe ali nakon primene nikorandila, dok nitroglicerin nije uticao na sniženje indeksa mikrovaskularne rezistencije. Radjene su studije na bolesnicima sa akutnim infarktom miokarda kojima je nikorandil administriran prvo kao intravenski bolus (obi no u dozi od 2-

4mg), nastavljen u intravenskoj infuziji tokom 24 sata (obično u dozi 6mg/sat) i zatim oralno 15mg dnevno u proseku 28dana. Uticaj nikorandila na mikrovaskularnu funkciju, o uvanost miokarda leve komore prae je na osnovu EKG nalaza (rezolucija ST-segmenta), sranih markera (maksimalne vrednosti Kreatin Kinaze), TIMI protoka, MBG, invazivnih i neinvazivnih fizioloških parametara, ehokardiografski, magnetnom rezonancom, perfuzionom scintigrafijom i dr.. Sve studije govore u prilog tome da nikorandil zahvaljuju i svom dvojnomo delovanju kao što je ve napomenuto ima ulogu u poboljšanju mikrovaskularne funkcije samim tim i o uvanja funkcije leve komore. Sa svim navedenim karakteristikama koje nikorandil poseduje može se re i da može imati kardioprotektivnu ulogu što smo i mi dobili.

Prognosti ki zna aj indeksa mikrovaskularne cirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda i elevacijom ST-segmenta ispitivali su u svojim studijama Fearon i sar., polaze i od toga da bolesnici sa mikrovaskularnom disfunkcijom u akutnom infarktu miokarda imaju lošu prognozu. U jednoj studiji ispitivanje je vršeno na 29 a u drugoj na 253 bolesnika. U prvoj, manjoj studiji, pored IMR-a, od fizioloških invazivnih merenja radili su koronarnu rezervu protoka (CFR). Takodje pratili su standardne parametre kojima se indirektno ispituje stanje mikrocirkulacije kao što su: rezolucija ST-segmenta, kreatin kinaza, TIMI myocardial perfusion grade (TMPG). Zaklju ak studije je bio da je indeks mikrovaskularne rezistencije u poredjunju sa ostalim faktorima, bolji i potpuno nezavisan prognosti ki faktor za oporavak funkcije leve komore kako neposredno tako i u periodu pra enja od 3 meseca. Neposredno kao i tokom perioda pra enja radjen je ehokardiografski pregled sa ra unanjem indeksa pokretljivosti zida leve komore (WMSI). U drugoj , ve oj studiji od neivazivnih parametara za indirektno ispitivanje mikrovaskularne funkcije pratili su iste kao i u prethodnoj, kao i CFR, porede i ih sa IMR-om. U ovoj studiji još jedno od pitanja koje su imali je, da li indeks mikrovaskularne rezistencije može predvideti mortalitet i rehospitalizaciju zbog nastanka sr ane slabosti. U zaklju ku, što je ve a vrednost IMR-a ve e je ošte enje mikrocirkulacije, samim tim je ve a disfunkcija leve komore što se poklapa sa rezultatima koje smo mi dobili u našoj studiji.

D) Objavljen rad koji in deo doktorske disertacije

1. **Kostic Jelena**, Djordjevic-Dikic Ana, Dobric Milan, Milasinovic Dejan G, Nedeljkovic Milan A, Stojkovic Sinisa M, Stepanovic Jelena M, Tesic Milorad B, Trifunovic Zoran Z, Zamaklar-Tifunovic Danijela D, Radosavljevic-Radovanovic Mina R, Ostojic Miodrag C, Beleslin Branko D. The effects of nicorandil on microvascular function in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *CARDIOVASCULAR ULTRASOUND* 2015;13:26.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Efekat vazodilatarnih lekova u akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta kod nastanka usporenog koronarnog protoka**“ dr Jelene Kosti predstavlja originalni naučni doprinos. Praksa je pokazala da uprkos brzom i uspešnoj revaskularizaciji u akutnom infarktu kod svih bolesnika oporavak nije isti. Iako su razlozi za ovo mnogobrojni, najveći uzrok je oštećenje mikrovaskularne cirkulacije. Radovi koji su pokazali kardioprotektivnu ulogu Nikorandila kod bolesnika sa STEMI i dijagnostičku i prognostičku vrednost merenja Indeksa mikrovaskularne rezistencije neposredno posle PPKI omogućavaju da kod bolesnika kod kojih je neophodno primeni agresivnija terapija u cilju boljeg oporavka funkcije leve komore, što vodi smanjenju morbiditeta, mortaliteta, vremena hospitalizacije kao i bolničkih troškova. Naša studija uprkos činjenici da se sastoji od relativno malog broja bolesnika, sa akutnim infarktom miokarda i elevacijom ST-segmenta, angiografski sa TIMI 0-1 protokom i urađenom PPKI, pokazala je da Nikorandil značajno dovodi do smanjenja indeksa mikrovaskularne rezistencije, poboljšanja mikrovaskularne funkcije i samim tim funkcije leve komore. **Zaključak za primenu Nikorandila i merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije je sledeći: » Primenom Nikorandila može se smanjiti stepen oštećenja mikrovaskularne disfunkcije, samim tim i bolji oporavak funkcije leve komore a merenje indeksa mikrovaskularne rezistencije može biti idealna metoda za procenu miokardne ishemije kod bolesnika sa STEMI i njihovo dalje lečenje«.**

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 i zaključci.

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

U Beogradu, 25.08.2015.

Članovi Komisije:

Prof. dr Milan Nedeljković

Prof. dr Ana Djorđević -Diki

Prof. dr Miodrag Ostojić

Mentor:

Prof. dr Branko Beleslin
