

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-8533/3-10 од 17.11.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидаткиње др Раде Вучић, под називом:

“ Прогностички значај НТ-про-БНП-а у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације “.

Чланови комисије су:

1. **Доц. Др Марина Петровић**, доцент Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Интерна медицина , председник
2. **Проф. др Зорана Васиљевић**, редовни професор Медицинског Факултета у Београду, ужа научна област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу, ужа научна област Фармакологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидаткиња, др Рада Вучић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Рада Вучић је рођена у Крагујевцу где је завршила основну и средњу Медицинску школу. Медицински факултет у Крагујевцу уписала школске 1998/99 и дипломирала 2004 године, са просечном оценом 9.17.Последипломске, магистарске студије је уписала на Медицинском факултету у Крагујевцу школске 2004/05 године, 2006. године прешла на Докторске академске студије, смер ендокринологија, а 2009. године на смер кардиологија. Усмени докторски испит положила у мају 2009. године са оценом 10.

Радни однос засновала са ДЗ Крагујевац у новембру 2005. године, а у КЦ Крагујевац запослена од новембра 2006.године.Специјализацију из Интерне медицине уписала је 2008. године.

Од октобра 2011. године запослена као сарадник у настави на Медицинском факултету у Крагујевцу, на предмету Интерна медицина.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: "ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ НТ-про-БНП-а У ПАЦИЈЕНАТА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ СРЧАНЕ ДЕКОМПЕНЗАЦИЈЕ"

Предмет: Ова студија ће се бавити испитивањем прогностичког значаја НТпроБНП-а у пацијената са акутним инфарктом миокарда без знакова срчане декомпензације.

Хипотезе:

- Вредност НТ-про-БНП има краткорочни и дугорочни прогностички значај пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације (у корелацији је са појавом нежељених догађаја)
- Концентрација НТ-про-БНП-а у крви се повећава у акутном инфаркту миокарда без срчане декомпензације
- Концентрација НТ-про-БНП-а у крви болесника са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације је у корелацији са обликом акутног инфаркта миокарда и при томе је већа код оних пацијената са НСТЕМИ.

2.3. Подобност кандидата

Кандидаткињи је прихваћен један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, и биће објављен наредне године, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

1. **Rada Vučić, Slavko Knežević, Zorica Lazić, Olivera Andrejić, Dragan Dinčić, Violeta Irić-Čupić, Vladimir Zdravković.** Elevation of troponin values in differential diagnosis of chest pain (in view of pulmonary thromboembolism). *Vojnosanitetski pregled* 2012, Oktober Vol 69. (No 10):pp

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

БНП је супстанца која се као прохормон синтетише у срчаним мишићним ћелијама, претежно у левој комори али и у левој преткомори и ослобађа се као одговор на дилатацију и повишен притисак, па рефлектује степен декомпензације леве коморе. Пре-про-БНП се цепа на про-БНП и сигнални пептид, а даље се про-БНП секретује као физиолошки активан Ц терминални фрагмент БНП-а и инактивни НТ-про-БНП. БНП и НТ-про-БНП се синтетишу у еквимоларним концентрацијама али је полуживот БНП 22 минута, а НТ-про-БНП до 2 сата.

Пошто су Б натриуретски пептиди укључени у неколико физиолошких процеса на њихове концентрације ће утицати многи фактори: године старости, лекови, друге болести и стања (плућне, бубрежне болести). До скора су ове супстанце коришћене само као маркери срчане декомпензације, али се у последњих 10-ак година испитује њихов значај у другим болестима срца и доказано је да су вредности повећане у коронарној болести срца. Акутни коронарни синдром се патофизиолошки карактерише руптуром атеросклеротског плака коронарне артерије, адхезијом, агрегацијом тромбоцита и коагулацијом са формирањем тромба који сужава лумен крвног суда (НСТЕМИ, нестабилна ангина) или га потпуно обструира (СТЕМИ).

Испитујући само популацију пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације отклонићемо утицај срчаног попуштања на вредности НТпроБНП-а и утврдићемо да ли овај маркер има прогностички значај.

2.5 . Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви:

1. Генерални циљ ове студије је да се утврди да ли НТ-про-БНП има прогностички значај (краткорочни и дугорочни) у пацијената акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације.

У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

2. Утврдити ниво НТ-про-БНП-а у крви особа које имају акутни инфаркт миокарда без срчане декомпензације (СТЕМИ и НСТЕМИ)

3. Испитати да ли концентрација НТ-про-БНП-а у крви зависи од облика акутног инфаркта миокарда без срчане декомпензације (СТЕМИ и НСТЕМИ).

Значај:

Истраживање прогностичког значаја НТпроБНП-а у овој популацији помогло би у бољој идентификацији пацијената са лошијом прогнозом и широј клиничкој употреби овог маркера.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

До пре 10-ак година сматрало се да се НТпроБНП може користити само као маркер срчане декомпензације. Међутим, овај маркер је повишен и у неким плућним и бубрежним болестима, а вредност зависи и од година старости и примене неких лекова. Многе студије су се у последње време бавиле утврђивањем вредности НТпроБНП-а у акутном коронарном синдрому и показано је да су вредности повишене.

Обзиром да код акутног коронарног догађаја веома често долази до развоја срчаног попуштања, то доводи до скока овог маркера на енормно високе вредности, што је, доказано у многим студијама, лошији прогностички знак.

Такође су многе студије показале да се вредност овог маркера повећава код пацијената са стабилном ангином пекторис током теста физичким оптерећењем знатно више него код здраве популације.

Показано је и да су вредности овог маркера знатно веће код пацијената који имају лезију на проксималној него медијалној ЛАД, и вредности су у корелацији са миокардном реперфузијом.

2.7. Методе истраживања

Врста студије:

Студија је дизајнирана као проспективно, нетерапијско, интервентно клиничко истраживање, а које је усмерено на истраживање прогностичких фактора.

Испитаници

Нашим испитивањем ће бити обухваћене одрасле особе, оба пола, старости од 18 до 80 година које се због акутног инфаркта миокарда лече у Центру за кардиологију - Клинички центар Крагујевац. Од укупног броја пацијената са инфарктом миокарда биће искључени пацијенти који имају срчану декомпензацију (\geq Килип 2). Сви пацијенти ће бити подељени у две групе : I група - пацијенти са СТЕМИ; II група - пацијенти са НСТЕМИ.

Након укључивања испитаника у студију првог студијског дана, биће утврђене базалне вредности студијских варијабли и обављен комплетан клинички преглед пацијента.

Првог дана хоспитализације - у току прва 24 сата од акутног инфаркта миокарда и то одмах након медицинске стабилизације пацијента, осим рутинских лабораториских вредности (ЦКМБ, тропонин I, гликемија, хемоглобин) које се узимају код сваког пацијента који има акутни инфаркт миокарда, биће додатно узет узорак од 5мл пуне венске крви који ће бити послат у Централну лабораторију - КЦ Крагујевац ради одређивања вредности НТ-про-БНП-а.

Код свих испитаника првог дана хоспитализације биће урађен детаљан физикални преглед и прикупљени подаци који укључују: пол, старост, друга обољења у личној и породичној анамнези, стрес у последњих месец дана, физичка активност мања од 30 минута дневно у последњих месец дана, бол, пушачки статус, ВМІ кг/м², електрокардиограм.

Током хоспитализације код свих испитиваних болесника биће урађени и ехокардиографски преглед, коронарографија, прикупљени подаци о терапији којом је пацијент третиран.

Друге две студијске визите обављаће се путем телефонског разговора након месец и након шест месеци, када ће се прикупљати информације о стању пацијената након хоспитализације.

Биохемијске анализе: Вредности ће бити добијене лабораторијском анализом узорака крви: НТпроБНП, гликемија, креатин киназа-МВ (СКМВ), тропонин I(cTnI), хемоглобин.

Одређивање БМІ: Израчунавање ће се вршити по следећој формули: телесна тежина/телесна висина².

Електрокардиограм ће бити урађен одмах по пријему пацијента на 12 каналном ЕКГ апарату.

Ултразвучни преглед срца биће урађен у току хоспитализације на апарату VIVID 4 при чему ће се одредити ејекциона фракција срца.

Коронарографија ће бити урађена у катетеризационој лабораторији Центра за кардиологију КЦ Крагујевац. Од параметара за студију ће бити разматрани: коронарна болест једног, 2 и сва 3 крвна суда и коронарна болест главног стабла леве коронарне артерије.

Популација која се истражује

Испитивањем ће бити обухваћени болесници са акутним инфарктом миокарда хоспитализовани у Центру за кардиологију КЦ Крагујевац. Из укупне популације испитаника ће бити искључени они са срчаном декомпензацијом.

Укључујући критеријуми за све пацијенте ће бити: одрасле особе, оба пола, старости од 18 до 80 година који добровољно пристану да учествују у студији са постављеном дијагнозом акутног коронарног догађаја (СТЕМИ и НСТЕМИ) и који немају искључујућих фактора.

Искључујући фактори за све групе ће бити: особе млађе од 18 и старије од 80 година, труднице и дојиље, особе са срчаном декомпензацијом (\geq Килип 2), особе које имају хроничну бубрежну инсуфицијенцију, хроничну обструктивну болест плућа, плућну емболију), особе које одбију да учествују у истраживању или ако постоји било који други објективни разлог који спречава или отежава учешће у студији.

Узорковање

Узорковање болесника ће се обављати из целокупне популације пацијената који се хоспитализују у Центру за кардиологију КЦ Крагујевац који испуњавају укључујуће критеријуме. Сваки такав пацијент ће бити прегледан од стране истраживача, сукцесивно, ради утврђивања укључујућих и искључујућих критеријума. Пацијенти који задовољавају критеријуме ће бити укључени у студију до броја који је прерачунат за укупну величину узорка.

Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле истраживања су концентрације НТпроБНП-а, тропонина, гликемије, ЦКМБ у крви испитаника, хемоглобина, раније болести, дуван, ВМІ, електрокардиографске абнормалности, примењена терапија, ејекциона фракција срца, коронарна болест 1, 2, сва 3 крвна суда или коронарна болест главног стабла леве коронарне артерије.

Зависне варијабле истраживања су акутни коронарни догађај (СТЕМИ, НСТЕМИ), као и одговарајући клинички исходи: врста и тип коронарне болести, врсте компликација, морталитет.

Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно публиковане студије сличног дизајна. За прорачун је коришћен Студентов Т тест, уз претопставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2), са односом испитаника 1:1 уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior Research Methods 2007; 39: 175-91.) при чему је одређен узорак на 66 пацијената.

Статистичка обрада података

Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна грешка (SE) и анализирати након одређивања нормалности дистрибуције помоћу *Студентовог t* теста и *АНОВА* теста. За упоређивање НСТЕМИ и СТЕМИ користићемо *Mann-Whitney* тест. Корелације између испитиваних варијабли ће бити одређиване *Спирмановим* тестом.

Квалитет маркера одређиваће се помоћу ROC (Receiver Operating Characteristic) кривих, при чему ће се одређивати пресечна тачка (cut off), као и сензитивност и специфичност маркера.

Преживљавање испитиваних болесника биће приказано помоћу Kaplan-Meier-ових кривих, док ће се поређења између група радити помоћу log rank теста. Вредност $p < 0.05$ ће бити сматрана статистички значајном.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Досадашња истраживања су показала да је у акутном коронарном синдрому (СТЕМИ, НСТЕМИ, нестабилна ангина) вредност НТ-про-БНП-а повишена. Механизам који ово објашњава је дисфункција леве коморе. Наиме, у акутном коронарном догађају долази до поремећаја систолне функције леве коморе, али и до истезања мишићних влакана и повећања притиска у левом срцу што изазива ослобађање натриуретских пептида.

Студије су показале да је НТ-про-БНП рани маркер у пацијената са акутним коронарним догађајем и референтним вредностима тропонина, те би плазма нивои НТ-про-БНП могли бити нови пут за детекцију неме миокардне исхемије и некрозе.

Испитивање вредности ове супстанце зависно од типа инфаркта (СТЕМИ/НСТЕМИ) је од значаја јер би указало на улогу овог пептида у одређивању статуса декомпензованости леве коморе. Очекујемо да ће вредности НТпроБНП-а бити повишене у НСТЕМИ више него у СТЕМИ за разлику од вредности тропонина што би указало да неки други механизам, а не само величина инфарктне зоне има значаја у његовом ослобађању.

Досадашња истраживања на пацијентима са акутним коронарним синдромом без обзира на степен срчане декомпензације показале су да је прогностичка вредност овог маркера неоспорна. Наша студија се односи само на пацијенте без срчане декомпензације што елиминише утицај исте на енормно високе вредности овог маркера и обезбеђује бољи увид у утицају акутног инфаркта миокарда на вредност НТпроБНП-а. Очекујемо да ће вредност овог пептида имати значај у краткорочном и дугорочном праћењу пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације што ће му обезбедити знатно ширу примену у клиничкој пракси.

2.9. Оквирни садржај дисертације

НТпроБНП је је супстанца која се ослобађа у срчаним мишићним ћелијама, претежно у левој комори али и у левој преткомори, као одговор на дилатацију и повишен притисак, па рефлектује степен декомпензације леве коморе. Студије су у последњих 10 година указале на значајну улогу НТпроБНП-а у исхемијској болести срца, како на дијагностику тако и прогнозу код истих.

Основни циљ наше студије је да се утврди да ли се овај маркер може имати прогностички значај (краткорочни и дугорочни) у групи пацијената са акутним инфарктом срца без срчане декомпензације. Нашим испитивањем ће бити обухваћене одрасле особе, оба пола, старости од 18 до 80 година које се због акутног инфаркта миокарда лече у Центру за кардиологију - Клинички центар Крагујевац. Од укупног броја пацијената са инфарктом миокарда биће искључени пацијенти који имају срчану декомпензацију (\geq Килип 2).

Сви пацијенти ће бити подељени у две групе : I група - пацијенти са СТЕМИ инфарктом; II група - пацијенти са НСТЕМИ инфарктом. Након укључивања испитаника у студију првог студијског дана, биће утврђене базалне вредности студијских варијабли: лабораторијске анализе, БМИ, коронарографија, ехокардиографија, терапија којом је пацијент третиран. Друге две студијске визите обављаће се путем телефонског разговора након месец и након шест месеци, када ће се прикупљати информације о стању након хоспитализације.

Очекујемо да ће вредност овог маркера који се до сада углавном користио за дијагностику срчане декомпензације, бити повишена у акутном инфаркту миокарда (СТЕМИ и НСТЕМИ), као, да је вредност већа у НСТЕМИ и да има прогностички значај у праћењу ове популације пацијената.

Резултати наше студије би помогли у бољем сагледавању значаја овог маркера у пацијената са акутним инфарктом миокарда и самим тим ширу клиничку употребу.

2.10. Име ментора

Комисија за ментора ове докторске тезе предлаже **доц. др Марину Петровић**, доцента Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Интерна медицина.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална интерна медицина: кардиологија

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Доц. Др Марина Петровић**, доцент Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Интерна медицина, председник
2. **Проф. др Зорана Васиљевић**, редовни професор Медицинског Факултета у Београду, ужа научна област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу, ужа научна област Фармакологија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашег научног рада и публикованих радова др Рада Вучић испуњава све услове прописане Статутом Медицинског факултета, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се испитује значај НТпроБНП у популацији пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од особитог научног и практичног значаја, у смислу сагледавања прогностичког значаја НТпроБНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда и његове шире клиничке употребе.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидаткиње **др Раде Вучић** под називом „ **Прогностички значај НТ-про-БНП-а у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације** " и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. _____
Доц. Др Марина Петровић, доцент Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Интерна медицина , председник

2. _____
Проф. др Зорана Васиљевић, редовни професор Медицинског Факултета у Београду, ужа научна област Интерна медицина, члан

3. _____
Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу, ужа научна област Фармакологија, члан

У Крагујевцу, 26.12.2011. год.