

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 5.6.2024.. godine, broj 19/XXVI-1/3-DM imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Vremensko praćenje funkcije koronarne mikrocirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta lečenih angiografski uspešnom primarnom perkutanom koronarnom intervencijom “

kandidata kliničkog asistenta dr Dejana Milašinovića, zaposlenog u Klinici za kardiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Mentor je profesor dr Goran Stanković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milika Ašanin, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Branislava Ivanović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloje Tomašević, profesor Fakulteta medicinskih nauka 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 Dejana Milašinovića napisana je na ukupno 103 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 10 tabela i 33 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U uvodu disertacije navedeni su podaci o epidemiologiji akutnog infarkta miokarda u svetu i Srbiji, koji ukazuju na vodeće mesto među uzrocima smrti. Predstavljene su važeće preporuke Evropskog udruženja kardiologa, koje naglašavaju značaj perkutane koronarne intervencije

(PCI) kao zlatnog standarda lečenja bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Zatim je ukazano na postojanje rezidualnog rizika uprkos pravovremenoj i uspešnoj PCI. Kao činioci rezidualnog rizika prepoznati su: 1) višesudovna koronarna bolest, gde pored infarktne arterije, postoje neinfarktne suženja koja tokom praćenja mogu da budu izvor novih neželjenih događaja, zatim 2) kontinuirani rizik od neželjenih događaja povezanih sa implantiranim stentom u infarktne arterije, te 3) rizik od ekstenzivne reperfuzione povrede sa dodatnim oštećenjem kardiomiocita što je povezano sa rizikom od razvoja srčane slabosti i 4) povreda koronarne mikrocirkulacije nakon rekanalizacije infarktne arterije, što je takođe povezano sa povećanim rizikom od srčane slabosti. Nakon definisanja mikrovaskularne povrede u sklopu akutnog infarkta miokarda kao osnovne teme ove disertacije, prikazani su podaci o njenoj patofiziološkoj osnovi i učestalosti koja doseže i do 50% prema različitim dijagnostičkim kriterijumima, uključujući invazivne i neinvazivne metode. Naglašen je značaj rane dijagnostike u Sali za kateterizaciju, odmah po završetku primarne PCI, što se najefikasnije postiže izračunavanjem koronarne rezerve protoka (CFR) i indeksa mikrovaskularne rezistencije na osnovu invazivnog merenja brzine koronarnog protoka termodilucionom ili Dopler metodom. Opisan je nedostatak podataka u dosadašnjoj literaturi o evoluciji funkcije koronarne mikrocirkulacije prema rezultatima invazivnog merenja, tokom prvih sedam dana od primarne PCI, što je i postavljeno kao centralno istraživačko pitanje. Relevantnost ovog pitanja pokazana je na osnovu dosadašnjih studija koje su neinvazivnim metodama, pre svega putem kardijalne magnetne rezonance, pokazale značaj evolucije procesa mikrovaskularne povrede, od opstrukcije koronarne mikrocirkulacije do njene destrukcije i posledične intramiokardne hemoragije, u kontekstu predviđanja neželjenih događaja i razvoja srčane slabosti tokom praćenja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Primarni cilj bio je da se odredi da li se invazivno merenje funkcije koronarne mikrocirkulacije Dopler metodom nakon 3-7 dana značajno razlikuje od inicijalnog merenja odmah po završetku uspešne primarne PCI, kao i da li postoji razlika između ova dva merenja u prediktivnoj vrednosti za veličinu infarkta nakon 3-12 meseci. Sekundarni ciljevi ispitivali su odnos različitih pokazatelja mikrovaskularne povrede dobijenih kako invazivnim merenjima (invazivna Dopler metoda), tako i neinvazivno putem transtoraksne Dopler ehokardiografije, sa veličinom infarkta miokarda, remodelovanjem i funkcijom leve komore.

Primenjena metodologija odgovara ciljevima studije i u skladu je sa ranijim studijama na ovom polju opisanim u uvodu. Ova prospektivna, opservaciona, dijagnostička studija, sa nezavisnom ("slepom") procenom ishoda, sprovedena je u Klinici za kardiologiju i u Urgentnom centru

Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u periodu od 2020. do 2024. godine. Uključeno je 42 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI), kod kojih je urađeno invazivno merenje brzine koronarnog protoka Dopler metodom, u infarktnoj arteriji, odmah na kraju primarne PCI, dakle po implantaciji stenta. Nakon u proseku 4 dana, merenja su ponovljena u infarktnoj arteriji, i ukoliko je bilo moguće, u neinfarktnoj arteriji (referentna arterija). Po merenju invazivne brzine protoka (APV, eng. average peak velocity), izračunati su hiperemijska mikrovaskularna rezistencija (HMR, eng. hyperemic microvascular resistance) i koronarna rezerva protoka (CFR, eng. coronary flow reserve). Urađeno je ispitivanje transtoraknom ehokardiografijom sa merenjem koronarne rezerve protoka tokom indeksne hospitalizacije, istog dana kada i ponavljano invazivno merenje, dok je kardiomagnetna rezonanca urađena takođe tokom indeksne hospitalizacije i nakon 3-12 meseci. Primarni ishod bila je veličina infarkta na kardiomagnetnoj rezonanci nakon 3-12 meseci.

Rezultati prema postavljenim ciljevima studije detaljno su opisani u okviru posebnog poglavlja (videti tačku C ovog Izveštaja).

Diskusija je napisana jasno i obuhvata uporednu analizu glavnih rezultata disertacije sa ranijem objavljenim podacima o dinamici mikrovaskularne povrede nakon akutnog infarkta miokarda. Takođe, u diskusiji su predstavljene moguće implikacije rezultata disertacije na kliničku praksu, kao i njihovo mesto u kontekstu ispitivanja mogućih terapijskih opcija na polju lečenja mikrovaskularne povrede nakon primarne PCI. Na kraju diskusije jasno su opisana moguća ograničenja studije.

Zaključci prikazuju najvažnije poruke koje proističu iz rezultata studije. Korišćena literatura sadrži spisak od 253 reference.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Proverom originalnosti utvrđen je stepen podudaranja teksta od 5% (Similarity indeks prema programu iThenticate), koji je posledica citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, a što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

## **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Od 42 uključena bolesnika kod kojih je učinjeno invazivno merenje brzine koronarnog protoka, zadovoljavajuć intrakoronarni Dopler signal odmah nakon primarne PCI dobijen je kod 36 bolesnika. Takođe 36 bolesnika imalo je validni prikaz intrakoronarnog Dopler signala tokom ponovljenog merenja, nakon 3-7 dana od primarne PCI, od čega je bilo ukupno 35 parova bolesnika sa uspešnim invazivnim Dopler merenjima na kraju primarne PCI i nakon 3-7 dana. Medijana vremena proteklog od primarne PCI do ponavljanog merenja bila je 4 dana. Od bolesnika sa validnim invazivnim merenjima, magnetna rezonanca srca učinjena je kod 29 tokom indeksne hospitalizacije i kod 30 nakon najmanje 3 meseca od primarne PCI. Srednja vrednost hiperemijske mikrovaskularne rezistencije (HMR) na kraju primarne PCI iznosila je  $2.71 \pm 0.91$  mmHg/cm/s, a tokom prve nedelje zabeleženo je značajno smanjenje vrednosti na  $2.28 \pm 0.82$  mmHg/cm/s ( $p < 0.01$ ). Srednja vrednost koronarne rezerve protoka (CFR) bila je  $1.67 \pm 0.37$  nakon PCI, i povećala se na  $2.04 \pm 0.54$  u istom periodu ( $p < 0.01$ ). HMR je uspešno klasifikovao bolesnike prema veličini infarkta izmerenoj nakon 3-12 meseci putem kardiomagnetne rezonance, bez razlike u odnosu na vreme invazivnog merenja ( $p = 0.32$  za poređenje ROC krivih). Dakle, nije bilo razlike u prediktivnoj moći HMR kada je izmeren odmah nakon primarne PCI i kasnije tokom narednih 7 dana. Optimalan prag za predikciju velikog infarkta, koji je definisan kao najviši kvartil populacije, bio je  $2.25$  mmHg/cm/s na kraju PCI i  $1.90$  mmHg/cm/s posle 4 dana. Vrednosti invazivnog CFR su takođe bile povezane sa veličinom infarkta, bez obzira na vreme merenja, sa optimalnim pragom od  $1.45$  i  $1.85$ , na kraju PCI i kasnije, tokom 7 dana. I dok jedinica promene u vrednostima HMR i CFR između dva merenja nije bila povezana sa veličinom infarkta, u grupi bolesnika sa velikim infarktom miokarda nije zabeležen značajan oporavak funkcije koronarne mikrocirkulacije u prvim danim nakon primarne PCI, za razliku od bolesnika sa manjom zonom infarkta, gde je došlo do značajnog oporavka mikrocirkulacije.

Korelacija između neinvazivnih vrednosti CFR, dobijenih putem transtoraksne Dopler ehokardiografije, i invazivnih vrednosti, dobijenih putem intrakoronarnih merenja Dopler žicom, bila je procenjena na populaciji od ukupno 29 bolesnika i 47 krvnih sudova (28 LAD i 19 RCA). Zabeležena je značajna korelacija između neinvazivnih, ehokardiografski procenjenih i invazivno izmerenih vrednosti CFR ( $\rho = 0.40$ ,  $p = 0.005$ ). Dokumentovana korelacija najvećim delom proističe iz podgrupe bolesnika sa merenjima u LAD arteriji ( $\rho = 0.55$ ,  $p = 0.002$ ), dok u slučaju RCA arterije nije bilo značajne korelacije ( $\rho = -0.19$ ,  $p = 0.44$ ).

#### **D) Upporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Ovo je prema dostupnim podacima prva studija u eri moderne primarne PCI koja je istovremeno procenila 1) dinamiku vrednosti invazivno izmerenih indeksa funkcije koronarne mikrocirkulacije Dopler metodom (HMR i CFR) između dva merenja, odmah na kraju procedure i nakon medijane od 4 dana, kao i 2) povezanost ova dva parametra sa veličinom infarkta u zavisnosti od vremenske tačke invazivnog merenja.

Ranije studije su pokazale da u prvim danima nakon primarne PCI dolazi do oporavka funkcije koronarne mikrocirkulacije (Bax et al., *Am J Cardiol.* 2006;97:1131-6.), i da se ovaj trend nastavlja u narednim mesecima (Sezer et al. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:208-15.) Mehanizam oporavka mikrocirkulacije opisan u disertaciji bio je sličan kao i u prethodnim studijama, i sastojao se uglavnom od porasta brzine koronarnog protoka u hiperemiji. Dakle, odgovor na farmakološku stimulaciju adenozinom bio je bolji nakon 3-7 dana u poređenju sa stanjem mikrocirkulacije odmah nakon rekanalizacije infarktne arterije. U istom vremenskom intervalu nije bilo razlike u bazalnim protocima između dva merenja u disertaciji i u prethodnim studijama.

U jednoj studiji pre ove disertacije pokazano je da kod bolesnika sa redukovanom ejakcionom frakcijom dolazi do sporijeg oporavka mikrovaskularne funkcije unutar prva 24 časa od reperfuzije, u poređenju sa onim bolesnicima koji su nakon primarne PCI imali očuvane vrednosti LVEF (Cuculi et al. *Eur Heart J.* 2014;35:1971-80.). Slično, i u predmentnoj disertaciji, grupa bolesnika sa velikim infarktom miokarda pokazala je slabiji oporavak funkcije mikrocirkulacije, u odnosu na one bolesnike sa manjim infarktom, gde je došlo do značajnog oporavka funkcije koronarne mikrocirkulacije unutar prvih 7 dana od primarne PCI.

Povezanost sa infarktom miokarda ispitana je ranije za invazivne parametre funkcije mikrocirkulacije dobijene termodilucionom metodom, indeks mikrocirkulatorne rezistencije (IMR, eng. index of microcirculatory resistance) i CFR, kada su izmereni nakon 2 dana i nakon 5 meseci od primarne PCI (Sezer et al. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:208-15.). I dok su vrednosti IMR kada su merene nakon 2 dana od primarne PCI bile povezane sa veličinom infarkta, normalizovane vrednosti IMR i CFR nakon 5 meseci nisu bile povezane sa veličinom infarkta miokarda (Sezer et al. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:208-15). Slično, u još jednoj ranijoj studiji, parametri mikrovaskularne funkcije, kada su izmereni 6 meseci nakon primarne PCI, i kada u velikoj meri već dolazi do njihove normalizacije, nisu bili povezani sa stepenom oštećenja leve komore (Cuculi et al. *Eur Heart J.* 2014;35:1971-80.), dok je stepen promene u vrednostima IMR i CFR između merenja drugog dana i nakon 5

meseci bio je povezan sa veličinom infarkta (Sezer et al. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3:208-15.). Ovo je važno kada se upoređi sa rezultatima predmetne disertacije, koji nisu pokazali razliku u povezanosti parametara mikrovaskularne funkcije sa veličinom infarkta kada su izmereni odmah i nakon u proseku 4 dana od primarne PCI, i koja je takođe pokazala izostanak povezanosti stepena promene u vrednostima HMR i CFR tokom prvih nekoliko dana nakon primarne PCI sa veličinom infarkta. Dakle, nameće se zaključak da uprkos trendu ka poboljšanju, u prvih nekoliko dana nakon primarne PCI ne dolazi do normalizacije funkcije koronarne mikrocirkulacije izražene kroz HMR i CFR, i da su oba indeksa i nakon nekoliko dana od primarne PCI povezani sa veličinom infarkta. Po završetku procesa oporavka od mikrovaskularne povrede, što se prema dostupnoj literaturi beleži nakon nekoliko meseci od primarne PCI, normalizovani indeksi mikrovaskularne funkcije, nisu više povezani sa veličinom infarkta. Time je moguća glavna poruka disertacije da budući istraživački naponi na polju pronalaženja terapijskih opcija za lečenje mikrovaskularne povrede u sklopu akutnog infarkta miokarda, treba da uzmu u obzir dinamiku koja je se beleži tokom prvih nekoliko dana od primarne PCI sugerišući da je vremenski prozor za primenu ovih terapija moguće širi od kratkog intervala neposredno po rekanalizaciji infarktne arterije.

#### **E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Milasinovic D, Tesic M, Nedeljkovic Arsenovic O, Maksimovic R, Sobic Saranovic D, Jelic D, Zivkovic M, Dedovic V, Juricic S, Mehmedbegovic Z, Petrovic O, Trifunovic Zamaklar D, Djordjevic Dikic A, Giga V, Boskovic N, Klaric M, Zaharijev S, Travica L, Dukic D, Mladenovic D, Asanin M, Stankovic G. Correlation of Non-Invasive Transthoracic Doppler Echocardiography with Invasive Doppler Wire-Derived Coronary Flow Reserve and Their Impact on Infarct Size in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. J Clin Med. 2024 Apr 24;13(9):2484. doi: 10.3390/jcm13092484. (IF 3,9, M22)

*(napomena: prema kobson-u nije izašla nova kategorizacija časopisa za 2023. godinu u trenutku sastavljanja ovog izveštaja, prema podacima časopisa novi IF je 3,0, a kategorizacija unutar prvih 25%, Q1 prema JCR-u, što odgovara kategoriji M21).*

#### **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „*Vremensko praćenje funkcije koronarne mikrocirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda sa elevacijom ST-segmenta lečenih angiografski uspešnom primarnom perkutanom koronarnom intervencijom*“ dr Dejana Milašinića, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju evolucije invazivno procenjene funkcije koronarne mikrocirkulacije u sklopu akutnog infarkta miokarda lečenog primarnom PCI, u skladu sa važećim preporukama. Rezultati disertacije ukazuju na sličnu povezanost invazivnih

parametara mikrovaskularne funkcije sa veličinom infarkta miokarda, kada su invazivna merenja urađena odmah nakon primarne PCI i nakon nekoliko dana, što ukazuje na moguću ulogu ponavljanog merenja mikrovaskularne funkcije pri razvoju terapija koje bi za cilj imale prevenciju i lečenje mikrovaskularne povrede. Naime, ponavljana merenja funkcije koronarne mikrocirkulacije mogla bi da predstavljaju orjentir u razvoju terapijskih opcija, utoliko što bi rano stratifikovale bolesnike na one kod kojih dolazi do pozitivnog odgovora u odnosu na one kod kojih bih ovaj odgovor izostao, i koji bi time bili kandidati za drugi vid lečenja. S obzirom da je lečenje mikrovaskularne povrede prepoznato kao novi fokus istraživačke zajednice u poboljšanju prognoze bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, rezultati ove disertacije mogu da doprinesu njenom daljem razumevanju.

Ova doktorska disertacija urađena je u skladu sa svim principima naučnog istraživanja. Postavljena metodologija odgovara ranije definisanim ciljevima istraživanja, a rezultati su prikazani prema ranije definisanom statističkom planu. Diskusija je predstavljene rezultate stavila u kontekst raniji istraživanja, a izvedeni zaključci su odgovarajući i u skladu sa predstavljenim rezultatima.

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 Dejana Milašinića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 03.07.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Milika Ašanin

---

Prof. dr Branislava Ivanović

---

Prof. dr Miloje Tomašević

---

Mentor:

Prof. dr Goran Stanković

---