

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 17.03.2026. године, број 7/XIV-3/3-ИБ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„Утврђивање оптималног модела за предикцију опструктивне коронарне болести код болесника са хроничним коронарним синдромом“**

кандидата др Ивона Вранић Јовановић, запослене у Клиничко-болничком центру „Земун“ у Београду.

<b>Име и презиме ментора</b>	<b>Звање</b>	<b>Научна област</b>	<b>Установа у којој је запослен</b>
др Радосав Видаковић	Доцент	Кардиологија	МФУБ
др Мина Радосављевић Радовановић	Професор	Кардиологија	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

<b>Име и презиме члана комисије</b>	<b>Звање</b>	<b>Научна област</b>	<b>Установа у којој је запослен</b>
др Бранко Белеслин	Професор	Кардиологија	МФУБ
др Александар Нешковић	Професор	Кардиологија	МФУБ
др Илија Срдановић	Професор	Кардиологија	МФ Нови Сад

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**А) Приказ садржаја докторке дисертације**

Докторска дисертација др Ивоне Вранић Јовановић написана је на укупно 64 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, методологија, резултати, дискусија,

закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 17 табела, 23 графикана и 8 слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак скраћеница коришћених у тексту.

У **уводу** је дефинисано шта је то хронични коронарни синдром, који клинички типови (презентације) хроничног коронарног синдрома постоје и какве сметње имају особе које имају хронични коронарни синдром. Наведена је подела хроничног коронарног синдрома према етиологији и механизму настанка. На адекватан начин је у потпуности описан савремени, препорукама вођени алгоритам за постављање дијагнозе хроничног коронарног синдрома, са посебним освртом на неопходност одређивања индивидуалне пре-тест вероватноће за постојање опструктивне коронарне болести.

Такође је приказан детаљан осврт на досадашња сазнања и развој предиктивних модела пре-тест вероватноће у хроничном коронарном синдрому. Имајући у виду хетерогеност популација коришћених у развоју наведених предиктивних модела, наглашена је неопходност њихове екстерне валидације, како би се могла доказати њихова корист и примењивост у популацијама болесника са хроничним коронарним синдромом са различитим профилем ризика за настанак кардиоваскуларних обољења.

**Циљеви рада** су прецизно дефинисани. Састоје се од испитивања и екстерне валидације три клиничка модела пре-тест вероватноће: објављених у смерницама Европског удружења кардиолога за лечење стабилне коронарне болести/хроничног коронарног синдрома из 2013. године (у даљем тексту „2013-ЕСЦ-ПТВ“), 2019. године (у даљем тексту „2019-ЕСЦ-ПТВ“) и из 2024. године (у даљем тексту „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“), у испитиваној популацији са врло високим профилем ризика за развој кардиоваскуларних болести. Такође као циљ рада наведена је и процена који од наведених клиничких модела пре-тест вероватноће најбоље одговара испитиваној популацији врло високог профила ризика за развој кардиоваскуларних болести.

У поглављу **методологија** је наведено да се ради о ретроспективној опсервационој студији која је спроведена у два центра: у Клиничко-болничком центру „Земун“, Служба кардиологије (99% испитаника) и Универзитетском клиничком центру Србије, Клиника за кардиологију (1% испитаника). Детаљно су описани подаци који су претраживани из електронског картона сваког укљученог испитаника, критеријуми за укључење у студију, као и критеријуми за искључење из студије. Такође је на јасан начин објашњено израчунавање пре-тест вероватноће сваког од испитиваних клиничких модела. Ова

студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је и од стране Етичког одбора Клиничко-болничког центра „Земун“, Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије и Етичког одбора Медицинског факултета, Универзитета у Београду. С обзиром да се ради о ретроспективној опсервационој студији, писани пристанак није примењиван пре укључења у студију. Сви клинички предиктивни модели који су испитивани у студији су детаљно описани, а појашњен је и начин скоровања. Ектерна валидација наведених клиничких предиктивних модела је анализирана на стандардни, препоручен начин, кроз неколико корака: калибрација, дискриминација, клиничка корисност.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

**Дискусија** је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

**Закључци** сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 82 референце.

## **Б) Провера оригиналности докторске дисертације**

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Утврђивање оптималног модела за предикцију опструктивне коронарне болести код болесника са хроничним коронарним синдромом”, ауторке Ивоне Вранић Јовановић, утврђено је подударарење текста од 6%. Овај степен подударности последица је коришћења стандардизоване стручне терминологије, претходно публикованих резултата ауторкиних истраживања, који су проистекли из њене дисертације, и тзв. општих места и података као што су називи институција и студијских програма, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, извештај указује на оригиналност докторске дисертације.

### **Ц) Кратак опис постигнутих резултата**

Испитивана популација је на стандардни начин анализирана у погледу клиничких, електрокардиографских и ехокардиографских карактеристика. Наведени подаци су упоређивани према постојању или одсуству доказане опструктивне коронарне болести, која је дефинисана налазом значајне стенозе на инвазивној коронарној ангиографији, као златном стандарду за постављање дијагнозе. Применом предиктивних модела „2013-ЕСЦ-ПТВ“, „2019-ЕСЦ -ПТВ“ и „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“ , анализирана је дистрибуција испитаника према категоријама добијених вредности пре-тест вероватноћа. Према анализи расподеле пре-тест вероватноће, показано је да модел „2013-ЕСЦ-ПТВ“, најбоље репрезентује болеснике са опструктивном коронарном болешћу, са медијаном пре-тест вероватноће од 54% (интерквартални опсег 44%-69%), имајући у виду да је на основу инвазивне коронарне ангиографије као златног стандарда, опструктивна коронарна болест потврђена у 41.1% студијске популације. На основу табеларног приказа дистрибуције пре-тест вероватноће испитиване популације према старости, полу и типу симптома, показано је да модел „2013-ЕСЦ-ПТВ“ често прецењује, а да модели „2019-ЕСЦ -ПТВ“ и „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“ потцењују вероватноћу постојања хроничног коронарног синдрома код болесника са значајном коронарном болешћу.

Екстерна валидација поменутих модела је урађена на стандардан начин, кроз неколико корака: калибрација, дискриминација, нето рекласификација и клиничка корист.

Калибрациона крива модела „2013-ЕСЦ-ПТВ“ са интерцептом -0.245 (-0.37- -0.12) и нагибом криве 0.737, показује да модел прецењује ризик од опструктивне коронарне болести код старијег дела испитиване популације, а потцењује ризик код млађег дела узорка. Калибрациона крива за „2019-ЕСЦ -ПТВ“ модел има интерцепт 1.154 (1.03 - 1.27) и нагиб криве 0.962, што показује да модел у целини потцењује испитивану преваленцу опструктивне коронарне болести. Модел „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“ у целини још више потцењује ризик у односу на претходни модел, са интерцептом 1.554 (1.43-1.67) и нагибом калибрационе криве 0.928.

Даљом анализом је утврђена умерена дискриминација сва три испитивана клиничка модела. Дискриминација модела „2013-ЕСЦ-ПТВ“ мерена ц-статистиком је била најнижа од сва три модела и износила је 0.701 (0.676-0.726), али се није статистички значајно разликовала од вредности модела „2019-ЕСЦ-ПТВ“ која је износила 0.711 (0.685-0.735). Поређењем дискриминације сва три клиничка модела Де Лонг тестом, једино је добијена статистички значајна разлика између дискриминација модела „2013-ЕСЦ-ПТВ“ и модела „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“ који је износио 0.721 (0.695-0.745) ( $p=0.003$ ). Иако је доказана статистички значајна разлика, она није значајна са клиничког становишта.

Клиничка корисност сва три предиктивна модела, израчуната преко нето бенефита модела, није показала значајну разлику између појединачне нето користи наведених предиктивних модела. Ова анализа је показала да предиктивни модели имају највећу нето клиничку корист у категорији пре-тест вероватноће вредности 20-75% од стратегије којом би се теститали сви испитаници.

Анализом рекласификације новог модела „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“ у односу на стари „2013-ЕСЦ-ПТВ“ модел, показано је да не постоји статистички значајно нето рекласификационо побољшање (категоријски НРИ = 0.003,  $p=0.873$ ), као и да не постоји побољшање дискриминације модела (ИДИ = -0.075,  $p<0.001$ ). Сумарно, нови „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“ модел класификује 208 испитаника са доказаном опструктивном коронарном болешћу у категорију ниске пре-тест вероватноће (<15%), од чега би њих 30 било одбијено за даља тестирања на основу врло ниске вредности пре-тест вероватноће. Супротно томе, стари „2013-ЕСЦ-ПТВ“ модел би од ових 208 испитаника са опструктивном коронарном болешћу класификовао 200 болесника у групу коју треба даље тестирати.

Такође, на основу анализе рекласификације новог модела „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“ у односу на претходни „2019-ЕСЦ-ПТВ“ модел, показано је да не постоји статистички значајно нето рекласификационо побољшање (категоријски НРИ = 0.0125,  $p=0.665$ ), као и да не постоји побољшање дискриминације модела (ИДИ = -0.008,  $p:<0.001$ ). Другим речима, претходни „2019-ЕСЦ-ПТВ“ модел "мање греша", па би у категорију ниске пре-тест вероватноће класификовао 105 испитаника са опструктивном коронарном болешћу, за разлику од новог „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“ модела који у исту категорију класификује 208 испитаника са доказаном опструктивном коронарном болешћу.

## Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

До данас, ниједна студија није екстрено валидирала постојеће предиктивне моделе за хронични коронарни синдром у популацији са врло високим кардиоваскуларним ризиком. Примена предиктивних модела у дијагностици коронарне болести је од великог значаја у одабиру особа које треба тестирати, као и у избору врсте дијагностичког теста, јер извођење дијагностичких тестова има своја ограничења, ризик и цену (Vrints и сар., 2024). Први подаци о клиничком значају израчунавања пре-тест вероватноће код болесника са сумњом на опструктивну коронарну болест датирају још из 1979. године, када су Diamond и Forrester први показали међузависност пре-тест вероватноће и сензитивности и специфичности тестова у дијагностици коронарне болести (Diamond и сар., 1979). Њихов модел је настао анализом здружених податка из литературе о тадашњој преваленци коронарне болести (која је била дефинисана стенозом >50 % на инвазивној коронарној ангиографији или налазом на аутопсији).

Међутим, у међувремену, имплементацијом мера превенције и раног откривања коронарне болести, дошло је до значајног пада њене преваленце, посебно у високо-развијеним земљама (Knutti и сар., 2020). Из тог разлога се Diamond и Forrester модел пре-тест вероватноће у великом броју валидационих студија показао као непрецизан, са закључком да је неопходна калибрација модела према новим опсервираним учесталостима коронарне болести у популацији. На тај начин је дошло до развоја бројних будућих предиктивних модела (Mincione и сар., 2021).

Опсревационе студије у земљама ниског или умереног кардиоваскуларног ризика показале су значајно мању преваленцу коронарне болести од оне коју одсликава модел „2013-ЕСЦ-ПТВ“ (Foldyna и сар., 2018; Cheng и сар., 2011; Reeĥ и сар., 2019). Многа каснија истраживања су упућивала на недостатак „2019-ЕСЦ-ПТВ“ модела због тога што није узимао у обзир индивидуалне факторе ризика за кардиоваскуларне болести (Bjerkling и сар., 2022; Weir-McCall и сар., 2022). Winther и сар. су развили и екстерно валидирани моделе који су нашли своје место у последњим смерницама за лечење хроничног коронарног синдрома Европског удружења кардиолога („2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“) (Winther и сар., 2020; Vrints и сар., 2024). Међутим, иако је нови модел укључио и процену фактора ризика за коронарну болест, модел и даље није калибрисан за земље различитог профила ризика и етнички различите популације болесника, јер је модел базиран на подацима из земаља са ниском преваленцом исхемијске болести срца. Према извештају Светске

здравствене организације, Србија се налази на листи земаља са врло-високим кардиоваскуларним ризиком, са  $\geq 300$  смрти кардиоваскуларног порекла на 100 000 људи (SCORE2 радна група, 2021), што указује на потребу за утврђивањем оптималног предиктивног модела за нашу популацију.

Користећи инвазивну коронарну ангиографију као златни стандард, резултати истраживања су показали високу преваленцу опструктивне коронарне болести у испитиваној популацији (41.1%). Сличан резултат је објавила и кинеска студија аутора Zhao и сар. (земља високог ризика), који су користећи скенерску коронарографију открили присуство значајне коронарне болести код 45% болесника (Zhao и сар., 2022). Нерандомизована DISCHARGE пилот студија је показала такође високу преваленцу коронарне болести (31.7%) у узорку од 1440 болесника у 16 европских земаља (од којих је 6 умереног, 3 високог и чак 4 земаља врло високог профила кардиоваскуларног ризика) (Feger и сар., 2021). Са друге стране, истраживања земаља ниског ризика показују ниску преваленцу коронарне болести, мању од 10% (Demig и сар., 2015; Vjerking и сар., 2022).

Анализирајући испитивану популацију, скоро сви испитаници су имали бар један фактор ризика (98.7%). Најчешћи фактори ризика су били хипертензија (92.3%) и хиперхолестеролемија (70.7%). Трећина узорка је имала дијабетес мелитус, позитивну породичну анамнезу за коронарну болест и гојазност. Испитивана популација ниског кардиоваскуларног ризика у студији Reeh и сар. је имала далеко ниже учесталости фактора ризика (Reeh и сар., 2019). Хипертензија и хиперлипидемија је била заступљена код око половине узорка, а дијабетес мелитус код свега 10-15% (34). Winther и сар. су у својој деривационој кохорти саопштили учесталост хипертензије 35%, хиперлипидемије 29.5% и дијабетеса мелитуса 6.6% (Winther и сар., 2020). Са друге стране, студија из земље високог ризика као што је Кина показује већу учесталост поменутих фактора ризика: хипертензија у 68%, хиперлипидемија у 52%, пушење у 47% испитиване популације (Zhao и сар., 2022).

Резултати студије су доказали лошу калибрацију сва три модела за испитивану популацију. Према калибрационим кривама, модели „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“ и „2019-ЕСЦ-ПТВ“ значајно потцењују учесталости коронарне болести. Модел „2013-ЕСЦ-ПТВ“ је добро калибрисан за умерене вредности пре-тест вероватноће, али прецењује ризик код категорија са високом пре-тест вероватноћом и потцењује ризик код групе ниске вероватноће. Лоша калибрација модела се објашњава хетерогеношћу валидационих

кохорти према карактеристикама испитиваних популација, преваленци значајне коронарне болести, као и лечењу болесника (Van Calster и сар., 2019). Такође, могући разлози су различити профили ризика за државе из којих потичу посматране популације, начин одабира узорка, као и чињеница да се у многим студијама разликују дефиниције опструктивне коронарне болести и начин њеног дијагностиковања (Mincarone и сар., 2021). У великој кинеској мултицентричној проспективној студији CREATION нагашена је потреба за развојем нових предиктивних модела прилагођених азијској популацији, имајући у виду пре свега високу заступљеност фактора ризика за коронарну болест (Zheng и сар., 2024).

Дискриминација процењена ц-статистиком показала је да сва три модела имају сличну дискриминаторну моћ и умерену прецизност, што је у складу са објављеним истраживањима која показују да већина савремених предиктивних модела нема значајних разлика у дискриминаторној моћи (Mincarone и сар., 2021; Lopez и сар., 2022).

#### **Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације**

*Ivona Vranic, Ivan Stankovic, Aleksandra Ignjatovic, Srđan Kafedzic, Mina Radovanovic-Radosavljevic, Aleksandar N Neskovic, Radosav Vidakovic. Validation of the European Society of Cardiology pretest probability models for obstructive coronary artery disease in high-risk population. Hellenic Journal of Cardiology (2025) 85: 58-69. M21 ИФ: 3.0*

#### **Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке**

Истраживање за докторску дисертацију др Ивоне Вранић Јовановић је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 12.01.2023. године, под бројем: 17/1-21, Етичким одбором здравствене установе Клиничко-болничког центра „Земун“ дана 17.01.2023. године, под бројем: 2/2, и Етичким одбором здравствене установе Универзитетски клинички центар Србије дана 27.11.2025. године, под бројем: 1787/40.

## **Г) Закључак (образложење научног доприноса)**

Докторска дисертација „ Утврђивање оптималног модела за предикцију опструктивне коронарне болести код болесника са хроничним коронарним синдромом “ др Ивоне Вранић Јовановић, као први овакав рад у нашој популацији, представља оригинални научни допринос у разумевању утицаја различитог кардиоваскуларног профила ризика популације у процени индивидуалне пре-тест вероватноће, која упућује на потребу за даљом дијагностиком, као и на избор додатних тестова ради постављања дијагнозе хроничног коронарног синдрома. Према актуелним водичима, у откривању хроничног коронарног синдрома неопходно је одредити пре-тест вероватноћу, због чега је важно одредити дијагностичку тачност ових модела. Индивидуална пре-тест вероватноћа је мера осмишљена са циљем да се смање ризици и трошкови непотребних тестирања, као и да се код оних са високом сумњом на коронарну болест прецизније одреди врста теста коју је потребно спровести. Према званичним подацима, Србија представља земљу са врло високим кардиоваскуларним ризиком, а хронични коронарни синдром представља велико здравствено оптерећење са високом преваленцом широког спектра клиничких презентација хроничног коронарног синдрома. У предметној студији, екстерном валидацијом постојећих предиктивних модела Европског удружења кардиолога („2013-ЕСЦ-ПТВ“, „2019-ЕСЦ-ПТВ“, „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“), по први пут је показано да ниједан од званичних предиктивних модела важних у откривању хроничног коронарног синдрома није адекватан за примену у српској популацији болесника са врло високим кардиоваскуларним ризиком. Посебно, применом актуелног „2024-ЕСЦ-РФ-ЦЛ“ модела, значајно се потцењује присуство хроничног коронарног синдрома код болесника са опструктивном коронарном болешћу. Ова студија је указала на потребу нових истраживања која би се бавила откривањем новог предиктивног модела који би одговарао профилу ризика у нашој земљи.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Ивоне Вранић Јовановић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 22.04.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Бранко Белеслин

---

Проф. др Александар Нешковић

---

Проф. др Илија Срдановић

---

Ментори:

Доц. др Радосав Видаковић

---

Проф. др Мина Радосављевић  
Радовановић

---