

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

Nivo kolagena I u proceni efekata resinhronozacione terapije srčane slabosti

Kandidat: Dr Ivana Petrović mr sci med

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 06. 10. 2010. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije " **Nivo kolagena I u proceni efekata resinhronozacione terapije srčane slabosti** " kandidata dr Ivane Petrović, u sastavu:

1. Prof.dr Goran Milašinović
2. Prof.dr Tatjana Simić
3. Prof.dr Ivan Tasić, MF Niš

Mentor: Prof.dr Siniša U. Pavlović

Komentor:

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

Dr Ivana Petrović je rođena u Nišu 13.11.1977. godine. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Nišu 2004. godine sa prosečnom ocenom 9,43. Tokom studija bila je stipendista Ministarstva prosvete i sporta Republike Srbije i Norveške vlade. Postdiplomske magistarske studije iz oblasti kardiologija upisala je 2004.godine. Kao stipendista Vlade Republike Srbije „Fonda za mlade talente“ u toku školske 2005/06. god. boravila je u St. George's Hospital University of London gde je radila na projektu „Evaluation of Pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in chronic stable angina“. Magistarski rad „Značaj PAPP-A u proceni aktivnosti koronarne bolesti“ odbranila je na Medicinskom fakultetu u Kragujevcu maja 2010.godine. Od 2007.godine je u stalnom radnom odnosu u Institutu „Niška Banja“, gde pored rada na odeljenju specijalizovane kardiovaskularne rehabilitacije, samostalno obavlja neinvazivne dijagnostičke procedure (testove opterećenja, 24h holter monitoring), a na edukaciji je iz ehokardiografije. Specijalizaciju iz Interne medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisala je oktobra 2009.godine.

Prezentovala je veći broj radova u formi usmenih i poster prezentacija na domaćim i međunarodnim kardiološkim kongresima.

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

Reference međunarodnog nivoa (M21, 22, 23):

1. Fredericks S, Bertomeu-Gonzalez V, Petrovic I, Holt D, Kaski JC. Comment on Immunoassays Developed for Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) in Pregnancy May Not Recognize PAPP-A in Acute Coronary Syndromes. Clin Chem 2006; 52: 1619-20
2. Consuegra-Sanchez L, Petrovic I, Cosin-Sales J, Holt DW, Christiansen M, Kaski JC. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (pro-MBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris. Clin Chim Acta. 2008; 391(1-2):18-23

Reference nacionalnog nivoa (M52):

1. Petrovic I, Deljanin Ilic M, Kaski JC. The role of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in the identification of coronary artery disease activity. Acta Fac Med Naiss 2007; 24: 183-8
2. Karanović N, Dimić A, Petrović I. Osteoporoza i antikoagulantna terapija. Balneoklimatologija 2009; 33: 51-9
3. Petrović I, Miloradović V, Kaski JC. Pregnancy Associated Plasma Protein (PAPP-A) as a prognostic indicator in acute coronary syndromes. Ser J Exp Clin Res 2009; 10(4): 133-8

C. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST:

MEDICINA (uža naučna oblast: Kardiologija)

2. PREDMET RADA:

Resinhronizaciona terapija srca (CRT) predstavlja nefarmakološku metodu lečenja simptomatskih bolesnika sa uznapređovalom srčanom slabošću- NYHA III-IV, čija je ejeckiona frakcija leve komore <35%, koji imaju proširene QRS komplekse >120ms sa slikom bloka leve grane Hisovog snopa, i ehokardiografski dokazanu disinhroniju. Miokardno remodelovanje u srčanoj insuficijenciji predstavlja složen proces udružen sa promenama u strukturi ECM-a miokarda. Mehanizmi koji dovode do reverznog remodelovanja leve komore nakon implantacije CRT-a nisu dovoljno poznati.

Predmet ovog istraživanja je procena značaja određivanja markera metabolizma kolagena u identifikaciji pacijenata sa potencijalno pozitivnim odgovorom na resinhronizacionu terapiju, kao i evaluacija njihove uloge u potvrđivanju reverznog miokardnog remodelovanja nakon ugradnje CRT-a.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

1. Ispitati da li se određivanjem koncentracije markera metabolizma kolagena I pre implantacije CRT-a može identifikovati grupa pacijenata koja će imati pozitivan odgovor na CRT.
2. Utvrditi da li se praćenjem markera metabolizma kolagena I kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom može potvrditi reverzno miokardno remodelovanje nakon implantacije CRT-a.
3. Utvrditi razlike u koncentraciji pro-BNP pre i nakon primene resinhronizacione terapije i proceniti njihovu korelaciju sa markerima metabolizma kolagena I.
4. Proceniti prognostičku ulogu markera metabolizma kolagena I.
5. Utvrditi da li dodavanje markera metabolizma kolagena I poznatim prediktivnim modelima poboljšava njihovu prediktivnu tačnost

4. METODE ISTRAŽIVANJA:

Istraživanje će biti sprovedeno kao prospektivna opservaciona studija sa periodom kliničkog praćenja od najmanje 18 meseci. Biće uključene dve grupe ispitanika. Prvu grupu činiće oko 45 pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji će biti na programu za implantaciju CRT pejsmejкера u Pejsmejker centru, Kliničkog centra Srbije. Kriterijumi za selekciju pacijenata za primenu CRT-a obuhvataće: New York Heart Association (NYHA) funkcionalnu klasu III-IV, ejakcionu frakciju leve komore $\leq 35\%$, QRS $> 120\text{ms}$ po tipu bloka leve grane i ehokardiografski verifikovanu disinhroniju. Svi pacijenti biće na optimalnoj medikamentnoj terapiji minimum tri meseca pre implantacije CRT-a. Kriterijumi za isključivanje bolesnika biće sledeći: dekompenzovana srčana insuficijencija, infarkt miokarda u periodu kraćem od 3 meseca, prethodna implantacija pejsmejкера, akutni miokarditis, teška opstruktivna bolest pluća.

Drugu (kontrolnu grupu) činiće pacijenti kojima će biti implantirani dvokomorski pejsmejkeri DDD(R) u cilju određivanja stepena reaktivne fibroze uzrokovane prisustvom samih elektroda.

Veličina statističkog uzorka biće određena pomoću PASS 11 softvera (Power Analysis and Sample Size) sa nivoom alfa greske od 5%.

Biće praćen kardiovaskularni mortalitet i opšti mortalitet, kao i hospitalizacije zbog infarkta miokarda ili dekompenzacije srca u toku 12 meseci nakon implantacije CRT-a.

Studija je planirana u skladu sa etičkim standardima datim u helsinškoj deklaraciji (prema revidiranoj verziji iz 1983. godine) i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Sve osobe od kojih će biti uziman biološki materijal, koji će se kasnije koristiti u studiji, kao i lični podaci, potpišuće pristanak da su obaveštene o ciljevima i očekivanim ishodima studije.

Svim ispitanicima će detaljno biti uzeti anamnestički podaci (podaci o prethodnoj koronarnoj bolesti i faktorima rizika, podaci o prethodnoj terapiji), određena starost, visina, težina, fizikalni pregled sa merenjem krvnog pritiska i srčane frekvence.

Klinički status pacijenata koji podrazumeva određivanje NYHA klase, kvaliteta života korišćenjem Minnesota Living with Heart Failure upitnika i tolerancije napora procenjene 6-minutnim testom biće određen na ulasku u studiju i nakon 6 meseci praćenja.

Ehokardiografskim pregledom biće posmatrani parametri sistolne i dijasolne funkcije leve komore, veličina mitralne insuficijencije, kao i procena ventrikularne disinhronije. Kao parametri sistolne funkcije leve komore biće mereni: dimenzije leve komore u sistoli (ESD) i dijasoli (EDD) i debljina zidova, volumeni leve komore u sistoli (LVESV) i dijasoli (LVEDV), ejakciona frakcija leve komore (LVEF) metodom po Simpsonu. Za procenu dijasolne funkcije leve komore biće merene brzine punjenja leve komore tokom rane i kasne dijasole (E i A talas) i trajanje dijasolnog punjenja leve komore (DFT). Step en mitralne regurgitacije biće određivan semikvantitativno procenom stepena MR na osnovu kolor dopler signala na skali 1+ do 4+. Step en interventrikularne disinhronije određen je razlikom između trajanja preejakcionih vremena (PEP) aorte i arterije pulmonalis, postavljanjem uzorka pulsnog doplera u izlazni trakt leve, odnosno desne komore. Kašnjenje veće od 50ms smatra se indikatorom značajne disinhronije.

Uzorci krvi biće uzeti od svakog pacijenta neposredno pre implantacije CRT-a i nakon 6 meseci. Određivanje koncentracije markera sinteze kolagena-aminoterminalnog propeptida tip I (Amino-terminal propeptide type I-PINP) i markera njegove degradacije-karboksiterminalnog telopeptida (Carboxy-terminal collagen telopeptid-CTx) analiziraće se imunohemijski.

Statistička analiza: Kontinuirane varijable sa normalnim rasporedom biće predstavljene kao aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija (SD), dok će varijable koje ne pokazuju normalan raspored biti izražene kao medijana (interkvartilna razlika). Atributivne varijable biće predstavljene u procentima. Postojanje normalnog rasporeda kod kontinuiranih varijabli biće određeno Kolmogorov-Smirnov testom. Pacijenti će biti klasifikovani u dve grupe ("responders" i "non-responders"). Analiza kontinuiranih varijabli radiće se pomoću Studentovog T- testa ili Mann-Whitney testa. Atributivne varijable sa dve ili više kategorija biće ispitivane jednosmernom analizom varijanse (post hoc Bonferroni test) i Kruskal-Wallis testom. Proporcije će biti upoređivane korišćenjem kontigencijskih tabela i Hi-kvadrat testom. Spearman-ov koeficijent korelacije biće primenjen kod procene odnosa između dve kvantitativne varijable koje ne pokazuju normalan raspored, dok će Pearson-ovim koeficijentom korelacije biti analiziran odnos kvantitativnih varijabli sa normalnim rasporedom. Kardiovaskularni mortalitet biće analiziran Kaplan-Meier-ovim testom, a razlike u preživljavanju upoređivaće se log rank testom. Efekat pojedinih varijabli na preživljavanje biće ispitivan Cox-ovim regresionim modelom. Multivarijantna analiza će biti izvršena korišćenjem linearne regresije u cilju ispitivanja uticaja pojedinih varijabli na dobijanje pozitivnog odgovora pacijenata nakon ugradnje CRT-a.

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:

Mehanizmi koji dovode do reverznog remodelovanja leve komore nakon implantacije CRT-a nisu dovoljno poznati. Do sada su ispitivani različiti biohemijski markeri uključeni u proces miokardnog remodelovanja, kao što su različiti inflamatorni markeri, natriuretički peptidi i različite metaloproteinaze. Danas se zna da miokardno remodelovanje u srčanoj insuficijenciji predstavlja složen proces udružen sa promenama u strukturi ekstracelularnog matriksa miokarda. Do sada su objavljene dve studije u kojima su ispitivani markeri sinteze i degradacije kolagena nakon implantacije CRT-a, a koje su imale oprečne rezultate. Takođe, ispitivani su markeri degradacije kolagena koji se oslobađaju posredstvom metaloproteinaza. Uloga markera razgradnje kolagena koji se oslobađaju dejstvom katepsina, a čije je prisustvo u srcu dokazano, nije ispitivana nakon resinhronizacione terapije.

6. OČEKIVANI REZULTATI:

Kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom NYHA III-IV koji imaju proširene QRS komplekse, nisku ejekcionu frakciju ($EF \leq 35\%$) i dokazanu ventrikularnu disinhroniju, a ne reaguju na medikamentnu terapiju, resinhronizaciona terapija omogućuje smanjenje simptoma i poboljšava kvalitet života. Osnovni problem ove metode je to što pozitivan odgovor na CRT pre implantacije za sada nije moguće predvideti sa visokom sigurnošću. Obzirom da se broj pacijenata koji nakon implantacije CRT-a nemaju adekvatan odgovor procenjuje na 20-30%, a prema nekim autorima čak 40-50%, ovo istraživanje bi trebalo da ustanovi da li određivanje markera sinteze i degradacije kolagena može doprineti identifikaciji ove grupe pacijenata.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije " **Nivo kolagena I u proceni efekata resinhronizacione terapije srčane slabosti** " kandidata dr Ivane Petrović značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na ispitivanje prediktora odgovora na resinhronizacionu terapiju, obzirom da je osnovni problem ove metode identifikacija bolesnika koji će posle ugradnje CRT-a imati pozitivan klinički odgovor. Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Ivane Petrović, ali i mentora, prof. dr Siniše U. Pavlović, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijala, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Ivani Petrović odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 28. 10. 2011. godine

1. Prof. dr Goran Milašinović

2. Prof. dr Tatjana Simić

3. Prof. dr Ivan Tasić, MF Niš