

## РЕЦЕНЗИЈА

НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ПРОГНОСТИЧКА УЛОГА НА СРЦЕВИТЕ БИОМАРКЕРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО МИОКАРДЕН ИНФАРКТ“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука бр. 0206-572/2 донесена на својата 59. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип од 21.9.2022 година, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Прогностичка улога на срцевите биомаркери кај пациентите со миокарден инфаркт“, пријавена и изработена од кандидатот м-р д-р Александар Серафимов, во состав:

- проф. д-р Милка Здравковска - претседател
- проф. д-р Марија Вавлукис - интерен ментор, член
- проф. д-р Сашко Кедев - екстерен ментор, член
- проф. д-р Гордана Камчева Михаилова - член
- проф. д-р Јорго Костов - член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

## ИЗВЕШТАЈ

Докторската дисертација со наслов „Прогностичка улога на срцевите биомаркери кај пациентите со миокарден инфаркт“ од кандидатот м-р д-р Александар Серафимов претставува самостоен оригинален научноистражувачки труд, изработен на 154 страници, со фронт и проред според пропозициите за изработка на докторски труд, согласно со Правилникот за трет циклус студии на УГД. Во дисертацијата, во поглавјето Резултати, презентирани се вкупно 11 табели и 17 графикони. Трудот ги содржи следниве поглавја: Резиме на македонски и на англиски јазик, Вовед, Мотив, Цели на истражувањето, Материјал и методи на работа, Резултати, Дискусија, Заклучоци, Додаток и Литература. Како користена литература, кандидатот цитира 237 референци, од кои најголемиот број се од понов датум.

Во поглавјето *Вовед* кандидатот дава осврт на инциденцата и морталитетот од акутниот коронарен синдром со акцент на акутниот миокарден инфаркт како најчеста причина за хоспитализација во интензивна коронарна единица, со висок ризик на смртност и појава на несакани срцеви настани. Во основа на миокардниот инфаркт стои коронарната артериска болест, која зависи од многу ризик-фактори, генетски предиспозиции и сл. Се наведуваат клиничките ентитети кои го сочинуваат акутниот коронарен синдром, како и последиците за јавното и индивидуалното здравје. Понатаму, се коментираат сегашните насоки за лекување од страна на Европското здружение за кардиологија, Американскиот колеџ за кардиологија и Американското здружение за кардиологија, кои даваат практични препораки за оценка на ризикот од кардиоваскуларни настани во општата популација. Затоа, постојат големи очекувања во идентификување и развој на нови биомаркери за прогноза на кардиоваскуларен ризик, особено кај краткорочни и долгорочни клинички исходи.

Постојат неколку срцеви биомаркери, кои обично се користат за предвидување на кардиоваскуларни настани. Во нив се вклучени: маркери за миокардна некроза (креатинин киназа изоформа МВ и тропонин); маркери за миокарден стрес (NT-proBNP и sSTD2) и маркери за инфламација (CRP - C-реактивен протеин и прокалцитонин, поврзан со инфламација – PCT). Во литературата се сретнуваат кратко- и долгорочни прогностички студии, кои се направени врз пациенти со миокарден инфаркт, со користење на еден или комбинација од повеќе срцеви биомаркери.

Кандидатот се осврнува на фактот дека при одредување на ризикот од појава на кардиоваскуларни настани треба да се земат предвид и ризик-факторите за појава на кардиоваскуларното заболување. Како главни ризик-фактори се вбројуваат: годините, полот, пушење цигари, хиперлипидемија, дијабетесот, артериска хипертензија, бубрежна слабост, хронична опструктивна белодробна болест, користење на лекови од интерес, фамилијарна историја за кардиоваскуларни заболувања, претходно кардиоваскуларно заболување, генетски нарушувања и др.

Понатаму се посочуваат главните несакани срцеви настани по епизода на миокарден инфаркт, причините за нивната појава, начините за нивно дијагностицирање и превенирање, како и алатките кои се користат за предвидување на истите. Како главни несакани срцеви настани се посочуваат: срцева слабост, срцева смрт, реинфаркт по епизода на миокарден инфаркт и мозочен удар.

Во поглавјето *Преглед на литература* детално се елаборираат темите: акутен коронарен синдром (дефиниција, класификација, начин на дијагноза), патофизиолошките механизми на атеросклерозата и коронарната артериска болест. Понатаму, се поставува причинско-последичната врска помеѓу коронарната артериска болест и акутниот миокарден инфаркт, се набројуваат и детално опишуваат различните видови на миокарден инфаркт според ЕКГ карактеристики (СТЕМИ и НСТЕМИ) со клиничка дистинкција помеѓу нив. Опишани се група на клинички состојби, кои ги немаат ЕКГ карактеристиките на миокарден инфаркт, но клинички се многу значајни т.н. СТЕМИ еквиваленти, кои се детално проследени и со назначена клиничка важност. Понатаму следат различните терапевтски методи, кои се користат кај пациентите со миокарден инфаркт. Опишани се и начините на кои може да се предвиди ризикот од несакани срцеви настани, срцева слабост, срцева смрт кај пациентите со преживеан миокарден инфаркт. Конечно, акцентот е ставен на срцевите биомаркери, кои се користат во современата медицинска пракса и нивната улога во предвидување на кардиоваскуларните настани. Се анализира детално секој докажан срцев биомаркер, се даваат податоци за биохемиски варијабли и ехокардиографски параметри кои имаат улога за одредување на ризик од кардиоваскуларни настани, сето тоа поддржано со бројни референци во широк временски распон. Кон крајот на поглавјето, се наведуваат клинички значајни ризик-скорови, кои се користат во различен период од болничкото лекување на пациенти со акутен миокарден инфаркт, од првиот контакт со пациентот до завршување на болничкото лекување и последователното клиничко следење на пациентот. Се прави детална анализа на секој ризик-скор со воочување на нивните предности и недостатоци, со бројни до моментот ажурирани референци.

Од тука произлегува и мотивот за иследувањето, а тоа е дека во литературата се среќаваат резултати од голем број на студии за зголемените вредности на кардијалните биомаркери: срцев тропонин (сТn), натриуретичните пептиди, како и стрес гликемија, гликолизирани хемоглобин, еГФР, број на леукоцити и сл. при епизода на акутен коронарен синдром. Исто така, голем е бројот на студии со кои се докажува дека зголемените вредности на кардијалните биомаркери имаат прогностичка вредност за развој на срцева слабост, морбидитет и морталитет на пациенти по епизода на акутен миокарден инфаркт. Дополнителен мотив за едно вакво истражување е поврзаноста на нивоата на кардијалните биомаркери кои се регистрираат во крвта при АМИ и ехокардиографските податоци за функцијата на лева комора (главно ЕФ) и ризикот од појава на срцева слабост, вклучително и срцева смрт. Друг дополнителен мотив е што вакво истражување е единствено во нашата земја и пошироко, според сознанието на кандидатот.

*Целите* кои се поставени за истражување и изработка на докторската дисертација се јасно дефинирани:

1. Да се докаже прогностичката вредност на натриуретичните пептиди (NT-proBNP) како самостоен биомаркер при развој на несакани срцеви настани по епизода на акутен миокарден инфаркт.
2. Да се докаже прогностичката вредност на срцевиот тропонин како самостоен биомаркер при развој на несакани срцеви настани по епизода на акутен миокарден инфаркт.
3. Да се докаже прогностичката вредност на биохемиски варијабли (стрес гликемијата,

уреа, креатинин) при развој на несакани срцеви настани по епизода на акутен миокарден инфаркт.

4. Да се докаже поврзаноста на кардијалните биомаркери, биохемиските варијабли и ехокардиографските параметри и нивната кумулативна прогноза во развој на несакани срцеви настани по епизода на акутен миокарден инфаркт.

5. Да се докаже поврзаноста на кардијалните биомаркери, биохемиските варијабли и ехокардиографските параметри и нивната кумулативна прогноза во развој на срцева слабост по епизода на акутен миокарден инфаркт.

6. Да се докаже поврзаноста на кардијалните биомаркери, биохемиските варијабли и ехокардиографските параметри и нивната кумулативна прогноза во развој на акутен коронарен синдром (реинфаркт, нестабилна ангина) по епизода на акутен миокарден инфаркт.

7. Да се докаже поврзаноста на кардијалните биомаркери, биохемиските варијабли и ехокардиографските параметри и нивната кумулативна прогноза во развој на срцева смрт по епизода на акутен миокарден инфаркт.

8. Да се докаже поврзаноста на модифицираниот Андерсон-Вилкинс акутен скор со кардијалните биомаркери и биохемиски варијабли и ехокардиографски параметри и нивната кумулативна прогноза во развој на срцева слабост и морталитет по епизода на акутен миокарден инфаркт.

Во поглавјето *Материјал и методи на работа* е даден дизајнот на студијата и направен е опис на пациентите кои се вклучени во истражувањето. Студијата е лонгитудинална, проспективна кохортна клиничка студија, спроведена во периодот од октомври 2018 – март 2019 година, со следење на параметрите за пациентите до јули 2022 година. Анализирани се вкупно 150 пациенти, хоспитализирани за акутен миокарден инфаркт и третирани со ПКИ реваскуларизација. Клинички податоци, биомаркери како: стрес гликемија, гликемија на гладно, гликолизирани хемоглобин HbA1c, hsTn, NT-proBNP, креатинин, степен на гломеруларна филтрација (eGFR), уреа, крвна слика, електролити биле измерени на прием и при редовните клинички контроли. Исто така, ехокардиографија на прием, и при редовните клинички контроли била направена за да се класифицираат пациентите со АМИ со редуцирана, лесно редуцирана и/или зачувана ЛВЕФ и да се идентифицира транзицијата на пациенти (особено оние од групата на лесно редуцирана ЛВЕФ). На пациентите детално (усно и писмено) им биле образложени студијата, целите и условите за учество во студијата. Пациентите кои одлучија да учествуваат во студијата им беше побарано да потпишат писмена информирана согласност за учество во студијата.

Во ова поглавје, се претставени критериумите за вклучување на пациентите во истражувањето (инклузиони и ексклузиони критериуми), како и протоколот за работа, кој е детално опишан. На крајот од ова поглавје, даден е и статистичкиот метод, односно, наведени се сите статистички тестови со кои е направена анализа на податоците од интерес за изработка на докторската дисертација.

Во поглавјето *Резултати* кандидатот сите добиени резултати од интерес ги прикажува прегледно и систематизирано во 11 табели и 17 графיקони, со јасно интерпретирање на направените анализи.

Во првиот дел на резултатите се прикажани, табеларно и графичонски, демографските карактеристики на испитуваната популација пациенти, како и коморбидитети, фармаколошка историја, карактеристики и локализација на миокардниот инфаркт, биохемиски обележја, ангиографски карактеристики, левокоморни функционални параметри при индексниот настан и фармаколошка терапија за време на хоспитализација.

Во текот на средниот период на следење од 39,3 месеци (медијана 44) кај 70 пациенти (46,7%) биле регистрирани кардиоваскуларни настани. Од нив кај 48 (32%) од пациентите биле регистрирани кумулативно 70 несакани срцеви настани, последователно кај 21 пациент (14%) е регистрирана потреба од повторна хоспитализација и/или реваскуларизација. Кај 19 (12,7%) е регистрирана потреба од повторна хоспитализација поради срцева слабост, цереброваскуларен инцидент кај 6 пациенти (4%), смртен исход кај 24 пациенти (16%) од кои 11 (7,3%) срцева смрт и 13 (8,7%) несрцева смрт. 30-дневната смртност била 3,3% (5 пациенти) додека едногодишната смртност по епизода на миокарден инфаркт изнесувала

6,1% (9 пациенти). Од вкупниот број на пациенти со не-срцева смрт кај 5 пациенти истата настапила во тек на КОВИД-19 болест, додека кај 4 пациенти во склоп на малигна болест. Процентот средно време до прв регистриран мајорен настан (mean) и медијана (median) 11,7 (95% CI 9,4-17,2) и 6,5 (95% CI 1,6-14,3) месеци.

Според застапеноста на ризик-фактори кај испитувана група на пациенти се добиени следните податоци – средна вредност на ИТМ 28,4 (23,3 – 33,5) што укажува на прекумерна телесна тежина и 30 пациенти или 20% од испитуваната група биле со клиничка гојност (ИТМ >30). Најголем дел од пациентите имале артериска хипертензија, 133 или 88,7%, втор по честота ризик-фактор била хиперлипидемијата со вредност на холестерол > 5 mmol/L, која била откриена кај 104 пациенти или 69,3% од испитуваната популација. Следи пушењето цигари, ризик-фактор кој се регистрирал кај 98 или 65,3% од пациентите. Кај 87 пациенти или 58% е откриена фамилијарна обременетост за коронарна артериска болест. Во структурата на ризик-факторите кај пациентите влегува и дијабетесот со 44 пациенти или 29,3%, ХОББ со 12% или 18 пациенти, анемија кај 11 пациенти или 7,3%, претходен миокарден инфаркт кај 22 пациенти или 14,7% и претходна нарушена функција на левата комора, која е откриена кај 8 пациенти или 5,3% од испитуваната популација. Од фармаколошката анамнеза на пациентите се издвојуваат неколку групи на лекарства кои биле користени пред појава на индексниот настан. Во најголем процент се инхибитори на RAAS, кој биле користени од страна на 100 пациенти или 66,7%, потоа следуваат бета блокатори – 56 пациенти или 37,3% и на последно место АСА, користени од страна на 53 пациенти или 35,3%.

Обележјата кои покажале статистички значајна разлика во дистрибуцијата на вредностите и честотите меѓу пациентите со наспроти без MACE биле подложени на униваријантна линеарна/логистичка регресиона анализа. Споредбената анализа меѓу пациентите со наспроти без регистрирани композитни мајорни несакани срцеви настани (MACE) покажа статистичка значајност за следните обележја: возраст на пациентите (63,7±9,9 vs 59,6±12,4; p<0,035), ИТМ – индекс на телесна маса (31,2±6,0 vs 27,2±4,3; p<0,021), ДМ – дијабетес (20 - 41,7% vs 24 - 23,5%; p<0,020), анемија (7 - 14,6% vs 4 - 3,9%; p<0,029), hsTn (високосензитивен тропонин (10013,6±17467,6 vs 5242,7±11600,7; p<0,045), NT-proBNP (4602,7±7714,3 vs 2502,4±3937,1; p<0,025), WBC – леукоцити 12,2±3,7 vs 10,9±3,3; p<0,028), Stress glycemia (11,3±4,6 vs 8,6±4,6; p<0,002), без гликорегулација (19 - 39,6% vs 18 - 17,7%; p<0,008), HbA1c – гликолизирани хемоглобин (6,7±1,9 vs 6,1±1,3; p<0,041), HCT – хематокрит (40,1±4,7 vs 41,9±4,4; p<0,041), уреа во серум (7,7±4,2 vs 5,8±2,0; p<0,001), креатинин во серум 102,7±48,9 vs 85,9±31,8; p<0,032), број на заболени крвни садови (2,13±0,9 vs 1,75±0,9; p<0,019), LVEDd (53,5±5,1 vs 51,1±4,9; p<0,010), LVESd (39,1±6,4 vs 35,3±5,1; p<0,001), EF - 48,9±9,5 vs 54,1±8,9; p<0,002), EF<40% (14 - 29,2% vs 10 - 9,8%; p<0,007), EF 41-50% Mid-range (16 - 33,3% vs 34 - 33,3%, p<0,007), EF>50% (18 - 37,5 vs 58 - 56,9%; p<0,007), хоспитализација – денови (6,0±2,8 vs 4,9±1,9; p<0,002), Loop (јамка на Хенле) диуретици (27-65,9% vs 37-34,3%; p<0,000496).

Статистички значајните обележја беа споредени во униваријантна анализа/ логистички регресиона и како предиктори на MACE се покажаа: возраст, дијабетес, стрес гликемија, без гликорегулација, уреа, креатинин, крајно дијастолен дијаметар на лева комора, крајно систолен дијаметар на лева комора, EF, левокоморна систолна функција/дисфункција, број на заболени крвни садови, должина на хоспитализација и користење на диуретици за време на хоспитализација. Била направена ROC анализа за да се измери дискриминаторната функција на различните обележја за несакани срцеви настани. Статистички значајни дискриминаторни функции за MACE покажаа: број на заболени коронарни артерии (AUC 0.614, p=0,025), стрес гликемија (AUC 0.639, p=0,007), гликорегулација (AUC 0.616, p=0.023), број на леукоцити (AUC 0.626, p=0.014), левокоморен крајно дијастолен и крајно систолен дијаметар (AUC 0.611 и 0.636, p=0,029 и p=0,008 соодветно), користење на loop диуретици за време на индексен настан (AUC 0.684, p<0,001). Од моделот на мултиваријантна анализа за појава на MACE, како независни предиктори се покажаа: времетраење на хоспитализација во тек на индексниот настан, број на заболени коронарни артерии, ЛК крајно-систолен дијаметар, примање на loop диуретици при испис од болница, NT-proBNP и неможноста за оптимална гликорегулација.

Понатаму, карактеристиките на испитуваната популација биле подложени на униваријантна анализа и коефициенти на корелација со цел да се идентификуваат предикторите за појава на срцева слабост по епизода на миокарден инфаркт. Униваријантната анализа ги покажала следните обележја како независни предиктори на срцева слабост: анемија при индексен настан, број на заболени коронарни артерии, SINTAX скорот, кардијални биомаркери: тропонин и натриуретичен пептид, број на леукоцити при индексен настан, уреа, левокоморен краен систолен и дијастолен дијаметар, ЕФ и степен на редукција на ЕФ при индексен настан, денови на хоспитализација при индексен настан и користење на *loop* диуретици при испис од болничко лекување. Во модел на мултиваријантна анализа со внесени 14 обележја, на чекор 7, во моделот останаа 8 обележја од кои шест со одлики на независни предиктори: присуство на анемија при индексниот настан, број на заболени КА, кардијалните биомаркери: тропонин и натриуретичен пептид, број на леукоцити при индексниот настан и степенот на редукција на ЕФ како категориско обележје (ЕФ <40% при индексниот настан) (Chi square 32,868 ( $p=0,005$  на првиот чекор до 0,000332 на чекор 7). Била направена ROC анализа за да се измери дискриминаторната функција на различните обележја за срцева слабост. Статистички значајни дискриминаторни функции за срцева слабост покажаа: број на заболени коронарни артерии (AUC 0.682,  $p=0,011$ ), број на леукоцити (AUC 0.642,  $p=0,046$ ), високосензитивен тропонин – hsTn (AUC 0.682,  $p=0,010$ ), натриуретичен пептид – NT-proBNP (AUC 0.694,  $p=0,006$ ).

Карактеристиките на испитуваната популација биле подложени на униваријантна анализа и коефициенти на корелација со цел да се идентификуваат предикторите за појава на акутен коронарен синдром (ре-инфаркт, нестабилна ангина) по епизода на миокарден инфаркт. Униваријантната анализа ги покажала следните обележја како независни предиктори на акутен коронарен синдром (реинфаркт, нестабилна ангина): индекс на телесна маса, дијабетес мелитус, анемија, број на заболени коронарни артерии, SINTAX скор, диуретици кои делуваат на јамката на Хенле – *loop* диуретици за време на индексен настан, употреба на бета блокатори пред индексниот настан. Обележјето – ниво на калиум во униваријантната анализа не покажало статистичка значајност, но во модел на мултиваријантна анализа се покажало со одлики на независен предиктор. Во модел на мултиваријантна анализа со внесени 8 обележја, на чекор 5, во моделот останаа 4 обележја од кои три со одлики на независни предиктори: нивото на калиум, број на заболени КА, примена на диуретици при индексниот настан, бројот на леукоцити останаа во моделот, но без одлики на независен предиктор (Chi square 21,091 ( $p=0,007$  на првиот чекор до 0,001 на чекор 5). Била направена ROC анализа за да се измери дискриминаторната функција на различните обележја за акутен коронарен синдром (реинфаркт, нестабилна ангина). Статистички значајни дискриминаторни функции за АКС покажале: број на заболени коронарни артерии (AUC 0.680,  $p=0,008$ ), SINTAX скор (AUC 0.655,  $p=0,023$ ), број на леукоцити (AUC 0.646,  $p=0,032$ ), користење на *loop* диуретици за време на индексен настан (AUC 0.666,  $p=0,015$ ).

Понатаму следат резултатите за независни предиктори на срцева смрт идентификувани со униваријантна анализа и коефициенти на корелација: индекс на телесна маса, натриуретичен пептид NT-proBNP, уреа, креатинин, левокоморен крајно дијастолен дијаметар, левокоморен крајно систолен дијаметар, левокоморна ежекциона фракција, левокоморна ежекциона фракција <50% (категориска), користење на *loop* диуретици при индексен настан. Во модел на мултиваријантна анализа со внесени 18 обележја, на чекор 11, во моделот останаа 4 обележја од кои три со одлики на независни предиктори: стар МИ, број на заболени КА, примена на диуретици при индексниот настан, леукоцитите останаа во моделот, но без одлики на независен предиктор (Chi square 36,008 ( $p=0,007$  на првиот чекор до 0,000 на чекор 5), со процент на точно предвидување од 94,7%. Била направена ROC анализа за да се измери дискриминаторната функција на различните обележја за срцева смрт. Статистички значајни дискриминаторни функции за срцева смрт покажаа: NT-proBNP (AUC 0.697,  $p=0,038$ ) и уреа (AUC 0.775,  $p=0,004$ ).

Во поглавјето *Дискусија* кандидатот исцрпно ги образложува добиените резултати и ги споредува со податоци од достапната литература која е од интерес за истражувањето. Дел од добиените и презентирани резултати во студијата, се совпаѓаат со резултатите на

голем број на студии кои се работени со иста цел, додека дел од резултатите се спротивни на досегашните резултати и некои од нив претставуваат оригинални резултати.

По спроведувањето на истражувањето и по направените анализи кандидатот ги дава следните **заклучоци**:

- Срцевите биомаркери имаат голема прогностичка улога кај пациентите со миокарден инфаркт, со главен акцент на биомаркерите за стрес и повреда.
- Демографски варијабли имаат улога на предиктори за појава на несакани срцеви настани кај пациенти со миокарден инфаркт.
- Биохемиски варијабли имаат улога на предиктори за појава на несакани срцеви настани кај пациенти со миокарден инфаркт.
- Ехокардиографски параметри имаат улога на предиктори за појава на несакани срцеви настани кај пациенти со миокарден инфаркт.
- Голем дел од пациентите со миокарден инфаркт во периодот на хоспитализација и следење развиваат несакани срцеви настани.
- Од испитуваната популација во нашето истражување, кај 32% или 48 пациенти беа регистрирани несакани срцеви настани во периодот на следење.
- Како ризик-фактори за појава на миокарден инфаркт во испитуваната популација се издвоија: индекс на телесна маса, артериска хипертензија, хиперлипидемија, пушење на цигари, фамилијарна историја за коронарна артериска болест, дијабетес, ХОББ и нарушена функција на левата комора на срцево.
- Од хоспитализирани пациенти за миокарден инфаркт, најголем дел или 66,7% биле СТЕМИ според електрокардиограмот на прием.
- Несаканите срцеви настани беа поделени на: акутен коронарен синдром – АКС со потребна хоспитализација и/или ревакуларизација (14%), срцева слабост – СС со потреба од хоспитализација (12,7%), цереброваскуларен инцидент – ЦВИ (4%), сртен исход (16%) и тоа срцева смрт (7,3%) и несрцева смрт (8,7%).
- Во нашето истражување како независни предиктори за појава на несакани срцеви настани по епизода на миокарден инфаркт се покажаа: времетраење на хоспитализација во тек на индексен настан, број на заболени коронарни артерии, левокоморен крајно систолен дијаметар, користење на loop диуретици за време на индексен настан, натриуретичниот пептид NT-proBNP и неможноста да се постигне добра гликорегулација.
- Во нашето истражување како независни предиктори за појава на срцева слабост по епизода на миокарден инфаркт се покажаа: присуство на анемија при индексен настан, број на заболени коронарни артерии, тропонин, натриуретичен пептид NT-proBNP, број на леукоцити и степен на редукција на левокоморната ежекциона фракција како категориско обележје.
- Во нашето истражување како независни предиктори за појава на АКС (реинфаркт, нестабилна ангина) по епизода на миокарден инфаркт се покажаа: нивото на калиум, број на заболени КА и примена на диуретици при индексниот настан.
- Во нашето истражување како независни предиктори за појава на срцева смрт по епизода на миокарден инфаркт се покажаа: стар МИ, број на заболени КА и примена на диуретици при индексниот настан.
- Користењето на срцевите биомаркери, заедно со докажаните биохемиски и ехокардиографски варијабли може да се искористи за оптимизирање на терапијата на пациенти со акутен миокарден инфаркт, како и да се превенираат несаканите срцеви настани по епизода на миокарден инфаркт.

Како **користена литература**, м-р д-р Александар Серафимов цитира 237 референци од кои најголемиот број се од понов датум, што говори за актуелноста на истражуваната проблематика.

### **Научен придонес на докторската дисертација**

Оригиналниот придонес на овој труд е во неговата клиничка апликативна вредност.

Ова истражување е прво од ваков тип во нашата земја и соседните региони, со кое се овозможува предвидување на појава на несакани срцеви настани со користење на комбинација од срцеви биомаркери, биохемиски обележја и ехокардиографски параметри, кај пациенти со прележан миокарден инфаркт, кои биле подложени на успешна перкутана коронарна интервенција. Можноста за предвидување на настаните во периодот на клиничко следење на пациенти дозволува превентивно делување со цел да се намали ризикот од појава на несаканите срцеви настани и нивниот ефект врз индивидуалното и јавното здравје.

### **Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот**

М-р д-р Александар Серафимов во периодот 2017-2021 година има објавено како автор и коавтор шест научни труда во реномирани списанија со меѓународен уредувачки одбор.

## **ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ**

Комисијата за оценка и одбрана ја разгледа докторската дисертација со наслов „*Прогностичка улога на срцевите биомаркери кај пациентите со миокарден инфаркт*“ од кандидатот м-р д-р Александар Серафимов и донесе заклучок дека истата претставува самостојна научна работа со оригинални и значајни резултати. Студијата врз основа на содржината, обемот и квалитетот на научната работа ги исполнува сите услови за изработка на докторска дисертација.

Врз основа на изложеното, Комисијата има чест и задоволство да му предложи на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „*Прогностичка улога на срцевите биомаркери кај пациентите со миокарден инфаркт*“ од кандидатот м-р д-р Александар Серафимов и да му одобри јавна одбрана на истата.

## **РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА**

Проф. д-р Милка Здравковска – претседател, с.р.  
Проф. д-р Марија Вавлукис – интерен ментор, член, с.р.  
Проф. д-р Сашко Кедев – екстерен ментор, член, с.р.  
Проф. д-р Гордана Камчева-Михаилова – член, с.р.  
Проф. д-р Јорго Костов – член, с.р.