

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, на 76.седници од 30. јануара 2020.године, одлуком број 6/76 именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Кортикална модулација акутног бола након торакотомије применом транскранијалне стимулације једносмерном струјом“

кандидата асист.др мед. **Катарине Младеновић**, специјалисте анестезиологије са реаниматологијом, запослене на Клиници за анестезиологију и интензивну терапију ВМА.

Ментор: ВС проф.др сц.мед. **Душица Стаменковић**, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

- 1) Пуковник Проф. др сц. мед. Тихомир В. Илић, редовни професор, Универзитет одбране у Београду, Медицински факултет Војномедицинске академије, председник
- 2) ВС Проф. др сц. мед. Душица Стаменковић, ванредни професор, Универзитет одбране у Београду, Медицински факултет Војномедицинске академије, ментор
- 3) Проф. др сц. мед. Небојша Лађевић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитет у Београду

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Наставно-научном већу Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторски дисертација ВС асист.др мед. Катарине Младеновић написана је на 181 страни и подељена на следећа поглавља: увод (64 стране), хипотезе и циљеви истраживања (1 страна), материјал и методе (13 страна), резултати (33 стране), дискусија (22 стране), закључак (1 страна) и литература (47 страна). Увод је илустрован са 8 слика и 7 табела, материјал и методе са 2 слике и резултати са 1 сликом, 12 графикона и 11 табела. У дисертацији су цитирани подаци из 417 референци. Рад по структури има све елементе докторске дисертације. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, податке о комисији и садржај.

Истраживање у докторском раду се односи на испитивање ефекта транскранијалне стимулације једносмерном струјом као адјувантне нефармаколошке методе системској аналгезији интравенским морфином путем пацијентом контролисане аналгезије на потрошњу опиоида и интензитет постоперативног бола након торакотомије.

У поглављу **увод** кандидат приказује сазнања из области постоперативног бола, специфичности торакотомијске инцизије и сложеност терапијског приступа болу након торакотомије. Мултимодална аналгетска терапија најчешће подразумева примену лекова који сами имају бројне нежељене ефекте, што даје простора за испитивање аналгетског ефекта нефармаколошких метода. Кандидат презентује технику транскранијалне директне стимулације једносмерном струјом и објашњава механизам њеног деловања у болним стањима.

Акутни постоперативни бол је врло значајна карика у непосредном опоравку пацијента, нарочито након торакотомије. Бол који се јавља након торакотомије је мултифакторијални и његова терапија је комплексна. Савремене студије указују да неадекватно лечен постоперативни бол доводи до настанка хроничног бола након торакотомије. У уводу су приказане технике и фармаколошки агенси који се примењују у савременој терапији акутног бола након торакотомије. Епидурална аналгезија представља методу избора у терапији бола након торакаотомије, а други избор је

системска аналгезија морфином у комбинацији са нестероидним антиинфламаторним лековима, парацетамолом и метамизолом. Морфин је типични представник опиоида и комбинује се са другим лековима или техникама у циљу снижавања количине морфина и учесталости нежељених ефеката. У уводном делу је објашњен принцип транскранијалне стимулације једносмерном струјом као неуромодулаторне технике. Ауторка је објаснила механизам деловања, образложила модусе њене примене и приказала резултате досадашњих студија које се баве терапијом акутног постоперативног бола применом транскранијалне стимулације једносмерном струјом.

На основу горе наведених елемената из литературе кандидаткиња је поставила следеће хипотезе:

- Примена транскранијалне стимулације једносмерном струјом као додатног третмана у раном постоперативном периоду значајно снижава количину интравенски примењеног морфина у циљу купирања бола након торакотомије у поређењу са „лажном“ стимулацијом.
- Примена транскранијалне стимулације једносмерном струјом као додатног третмана у раном постоперативном периоду, значајно умањује интензитет постоперативног бола код пацијената након торакотомије у поређењу са „лажном стимулацијом“.

Из хипотеза су јасно дефинисани циљеви истраживања:

- Код пацијената са акутним постоперативним болом као последицом торакотомије измерити укупну количину интравенски примењеног морфина у циљу купирања бола након торакотомије, код пацијента са применом транскранијалне стимулације једносмерном струјом и „лажном“ стимулацијом
- Код пацијената са акутним постоперативним болом као последицом торакотомије измерити интензитет постоперативног бола након торакотомије, код пацијената са применом транскранијалне стимулације једносмерном струјом и „лажном“ стимулацијом
- Код пацијената са акутним постоперативним болом као последицом торакотомије утврдити да ли постоји значајна разлика у количини интравенски примењеног морфина и интензитета постоперативног бола након торакотомије, између пацијената са примењеном транскранијалном стимулацијом једносмерном струјом и „лажном“ стимулацијом.

У поглављу **материјал и методе** кандидат је на јасан, прецизан и детаљан начин представио дизајн клиничке студије графичким приказом. Студија је дизајнирана као проспективна, рандомизована, двоструко слепа, контролисана применом „лажне“ стимулације. Истраживање је спроведено као мултидисциплинарно и укључило је Клинику за анестезиологију и интензивно лечење, Клинику за грудну хирургију и Функцијску неуролошку дијагностику Клинике за неурологију Војномедицинске академије. У циљу испуњења етичких обавеза студија је одобрена од стране Етичког комитета Војномедицинске академије и спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом. У циљу обезбеђивања информација онима који су заинтересовани за студију, истраживање је пријављено под бројем *NCT03005548*, на веб сајту <https://clinicaltrials.gov/>, који представља сервис Националне медицинске библиотеке Сједињених Америчких Држава (*U.S. National Library of Medicine*).

Кандидаткиња је детаљно приказала процедуру спровођења студије чиме је омогућена репродуцибилност и за друге могуће заинтересоване истраживаче. Јасно су дефинисани фактори укључивања у студију и фактори искључивања пацијената из студије. Ауторка је приказала начин одређивања неопходног броја испитаника у циљу тестирања примарне радне хипотезе. Пацијенти су укључени у студију уколико су испуњавали критеријуме учешћа у студији и дали писмену сагласност за учешће. Јасно је објашњен начин на који је изведена рандомизација и обезбеђено да студија буде двоструко слепа. У овом поглављу ауторка објашњава протокол лечења, преоперативну припрему која је подразумевала детаљно објашњење пацијенту, обуке пацијента за адекватну примену визуелне аналогне скале за процену бола и руковања пумпом за спровођење од стране пацијента контролисане аналгезије. Додатно, примењен је и валидирани упитник којим су добијени подаци од пацијента независно од истраживача везано за бол и функционалну способност пацијента (*patient related outcomes, PRO*). Ауторка је такође, детаљно приказала процедуру анестезије, постоперативног праћења пацијената у регуларним временским интервалима, методологију примене транскранијалне стимулације једносмерном струјом, методе евалуације аналгетског ефекта као и јасно дефинисане постоперативне компликације и могуће нежељене ефекте транскранијалне стимулације једносмерном струјом. Аутор је приказао и план истраживања и начине статистичке обраде података.

Резултати истраживања за све варијабле исхода обрађени су методама дескриптивне и аналитичке статистичке обраде података (*Hi*-квадрат тест, *Mann-Whitney* тест, *Kruskal-Wallis* тест за независне узорке или *Wilcoxon* тест за зависне узорке, Студентов *t* тест *ANOVA*). Нормалност расподеле варијабле је утврђивана применом *Kolmogorov-Smirnov*-љевог теста. Резултати су приказани табеларно и графички. За графички приказ података примењени су *box-plot* графикони. За мерење износа посматраног ефекта (*effect size*) примењиван је *Cohen*-ов *d* коефицијент. Ауторка је детаљно описала начин одређивања максималног интензитета бола као репрезентативног податка којим се дефинише интензитет бола.

У поглављу **Резултати**, аутор приказује детаљно обрађене податке и јасно представља све добијене резултате.

Дискусија је написана јасно и прегледно уз упоредни приказ података других истраживања и добијеним резултатима докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. **Литература** садржи 417 референци из којих су цитирани подаци у дисертацији.

Б) Кратак опис постигнутих резултата

Сложеност студије се најбоље читава дијаграмом тока студије (*flow-chart*) која указује да су истраживачи приступили 191 пацијенту, од чега је само њих 62 испуњавало критеријуме за укључивање у студију. Детаљно је приказан ток студије, демографски подаци пацијената, интраоперативни подаци и подаци везани за интраоперативну аналгезију. Аутор у овом поглављу детаљно приказује налазе студије везане за постоперативну кумулативну потрошњу морфина, интензитет бола у миру, покрету и при кашљу, као и анализу пацијената чији су подаци представљали екстремне вредности у смислу минималне и максималне потрошње морфина. Добијени резултати су указали да:

1. Примена транскранијалне стимулације једносмерном струјом као додатног третмана у терапији бола након торакотомије, у току раног постоперативног периода, значајно снижава количину интравенски примењеног морфина контролисану од стране пацијента у поређењу према лажној стимулацији.

2. Примена транскранијалне стимулације једносмерном струјом као додатног третмана у терапији бола након торакотомије, у току раног постоперативног периода, значајно умањује интензитет постоперативног бола у поређењу према лажној стимулацији.
3. Примена транскранијалне стимулације једносмерном струјом као додатног третмана, снижава кумулативну дозу примењеног морфина након пет дана и посебно умањује интензитет максималног бола приликом кашља у поређењу према лажној стимулацији.

В) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

У поглављу **дискусија** докторанд садржајно и критички сагледава резултате у складу са постојећим сазнањима добијених анализом литературе из области примене транскранијалне стимулације једносмерном струјом као иновативне, нефармаколошке методе адјувантне уз од стране пацијента контролисану интравенску аналгезију морфином, на примеру сложеног модела постоперативног бола, што бол после торакотомије јесте. Начин писања дискусије и аргументи које у њој примењује, указују да докторанд у потпуности влада проблематиком области којој припада тема докторског рада. Др Катарина Младеновић указује на предност примене транскранијалне стимулације једносмерном струјом у комбинацији са системском интравенском аналгезијом за терапију бола после торакотомије. Докторанд коментарише разлике између радова, и указује да је њено истраживање подразумевало строго контролисане услове, односно обухватало искључиво пацијенте без хроничног бола или примене аналагетика, те да су поређене групе у којима су сви пацијенти пре примене транскранијалне стимулације једносмерном струјом морали имати интензитет постоперативног бола ≤ 30 mm. Додатно, наведена је још једну карактеристика студије, а то је фармаколошка истоветност примењене аналгезије, што није случај са већином до сада публикованих студија из ове области. Аутор документује значајно нижу кумулативну дозу интравенског морфина код пацијената са активном стимулацијом, што има велики значај у погледу квалитета постоперативног опоравка пацијента, а нарочито у комбинацији са високим интензитетом бола приликом кашља што је од специфичног значаја за операције као што је торакотомија. Докторанд даје практичан предлог примене ове методе за терапију бола код ситуација као што су видео-

потпомогнути торакоскопски хируршки захвати и хитне торакотомије. Све горе наведено чини ову студију иновативном у области којој припада.

Ово истраживање на пажљиво одабраном узорку пацијената који су подвргнути хируршком захвату торакотомије спроведено је у складу са највишим методолошким стандардима, у намери да испита делотворност примене транскранијалне стимулације једносмерном струјом као адјувантне методе системској аналгезији у терапији постоперативног бола, за непосредни периоду трајању од пет дана.

Г) Објављени радови из ове докторске тезе

Dusica M Stamenkovic, **Katarina Mladenovic**, Nemanja Rancic, Vlado Cvijanovic, Nebojsa Maric, Vojislava Neskovic, Snjezana Zeba, Menelaos Karanikolas, Tihomir V. Ilić. Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with patient controlled intravenous morphine analgesia on analgesic use and post-thoracotomy pain. A prospective, randomized, double blind, sham controlled, proof-of-concept clinical trial. *Frontiers in Pharmacology, section Neuropharmacology*.2020 (докторанд је приложио потврду о прихватању рада за публикацију)

M21; IF₂₀₁₈=3.845

Д) Закључак и предлог

Кандидат асист. др мед. Катарина Младеновић испуњава све услове дефинисане Чланом 7 Правилника о пријави, изради и одбрани докторске дисертације и промоцији доктора наука („Службени војни лист“, бр.20/12, 25/13 и 12/16) што обухвата написану докторску дисертацију и рад прихваћен за објављивање у часопису из категорије М21 (врхунски међународни часопис) са IF₂₀₁₈=3.845 у оквиру докторске тезе у којој аутор дели прво ауторство са ментором.

Докторска дисертација под називом **„Кортикална модулација акутног бола након торакотомије применом транскранијалне стимулације једносмерном струјом“** представља оригиналан и актуелни научни рад из области фармакологије, медицине бола и неурофизиологије. Истраживање је спроведено са свим начелима етичког

приступа и научно-истраживачког рада. Теза је написана јасно, систематично, студиозно и целовито.

Добијени резултати представљају значајан допринос фундаменталним сазнањима о значају примене транскранијалне стимулације једносмерне струје као адјувантне нефармаколошке технике у терапији бола након торакотомије, као до сада једина објављена студија из ове области која се бавила сложеним моделом акутног постоперативног бола.

На основу изнетог, имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија закључује да докторска дисертација асист. др мед. Катарине Младеновић испуњава све предвиђене критеријуме које академска пракса захтева, и као таква, представља значајан допринос проучавању у датој области. Будући да кандидат испуњава све законом предвиђене услове за одбрану докторске дисертације, комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду да овај рад прихвати као завршену докторску дисертацију асист. др мед. Катарине Младеновић и омогући његову јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 10.02.2020.године

Пук. Проф. др сц. мед. Тихомир В. Илић



ВС Проф. др сц. мед. Душица Стаменковић



Проф. др сц. мед. Небојша Лађевић


