

## NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 14.04.2014. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „Randomizovana fiziološka procena aspiracije tromba kod bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta le enih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom“, kandidata dr Dejana Orli a, odre ena je Komisija u sastavu:

1. Prof dr Branko Beleslin – Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc dr Milika Ašanin – Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Sava Savi – profesor u penziji

Mentor doktorske disertacije je Akademik prof dr Miodrag Ostoji

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi Komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

### IZVEŠTAJ

#### A. Prikaz sadržaja disertacije:

Doktorska disertacija kandidata dr Dejana Orli a pod nazivom „Randomizovana fiziološka procena aspiracije tromba kod bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta le enih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom“ sadrži 6 poglavlja: 1. Uvod, 2. Metod, 3. Rezultati, 4. Diskusija, 5. Zaključak i 6. Literatura.

Uvod sadrži 10 sekcija: Patofiziologija STEMI, Patofiziologija nekroze miokarda, Preporuke za primarnu PCI, Histopatologija tromba, Patofiziološka osnova aspiracije tromba, Preporuke za aspiraciju tromba, Studije bez manuelne aspiracije, Studije sa manuelnom aspiracijom do pojave TAPAS studije, Studije sa manuelnom aspiracijom posle pojave TAPAS studije, Primarni cilj studija sa manuelnom aspiracijom, Dizajn studija sa manuelnom aspiracijom tromba. Metod sadrži 13 sekcija: Dizajn i protokol studije, Randomizacija, Bolesnici, Lekovi, Kriterijumi za uklju ivanje u studiju, Kriterijumi za isklju ivanje iz studije, Primarni cilj studije, Koronarna fiziologija, Sekundarni ciljevi studije, Histopatološka analiza, Definicije, Vo enje CRF-a, Statisti ka analiza. Rezultati sadrži 9 sekcija: Demografski podaci, Vrednosti IMR i sekundarnih ciljeva prema vremenskim intervalima, Osnovne klini ke karakteristike, Osnovne angiografske karakteristike, Osnovne proceduralne karakteristike, Komplikacije, Primarni cilj, Sekundarni ciljevi, Regresiona analiza. Diskusija sadrži 5 sekcija: Primarni cilj, Sekundarni ciljevi, Aspiracija tromba, Koronarna fiziologija, Ograni enja studije.

#### B. Opis postignutih rezultata:

Primarni cilj studije je postignut. Ura ene su „analiza prema nameri da se le i“ i „analiza prema protkolu“. Osnovnu razliku izme u ove dve analize ini 10 (15,9%) bolesnika koji su iz grupe sa konvencionalnom primarnom PCI prešli, prema protkolu studije, u grupu sa aspiracijom tromba. U analizi „prema nameri da se le i“ srednja vrednost IMR je smanjena u grupi bolesnika sa aspiracijom tromba u odnosu na grupu sa konvencionalnom primarnom PCI (RR 28,7%;  $31,2 \pm 18,18$  vs.  $43,79 \pm 33,77$  U,  $P=0.0505$ ). Distribucija vrednosti IMR ne prati normalnu raspodelu pa je za testiranje nulte hipoteze koriš en Wilcoxon-ov test. Kada se primarni cilj prikaže kao korigovani IMR, koji je korigovan za mereni kapilarni „wedge“

pritisak u infarktnoj arteriji nakon implantacije stenta, onda je takav korigovani IMR manji u grupi sa aspiracijom tromba u odnosu na konvencionalnu primarnu PCI (RR 31,0%,  $27,5 \pm 19,79$  vs.  $39,92 \pm 32,66$  U,  $P=0,039$ ). Distribucija korigovanog IMR manje odstupa od normalne raspodele, tako da je i značajnost razlike veća.

U analizi „prema protokolu“, 10 bolesnika koji su iz grupe sa konvencionalnom primarnom PCI, zbog perzistiranja velikog tromba nakon predilatacije, prevedeni u grupu sa aspiracijom tromba, tretirani su kao grupa sa aspiracijom tromba. Ova analiza je pokazala da je IMR značajno niži u grupi sa aspiracijom tromba nego u grupi bez aspiracije (RR 32%,  $31,9$  vs.  $47,0$ ,  $P=0,0082$ ), i da je manuelna aspiracija tromba, nakon regresione analize na logaritamski transformisanim vrednostima IMR, nezavisni prediktor smanjenja IMR ( $P=0,008$ ).

IMR je određen kao proizvod distalnog pritiska merenog u distalnoj trećini infarktne ili neinfarktne arterije i srednjeg vremena prolaska fiziološkog rastvora na sobnoj temperaturi merenog između proksimalnog šafta žice i distalnog termistora za merenje pritiska i temperature. Koeficijent varijanse kod stabilnih bolesnika je inosio, prema literaturi ispod 10%. Za celu ispitivanu grupu ( $N=128$  bolesnika), za tri uzastopna ubrizgavanja fiziološkog rastvora, koeficijent varijanse u miru je iznosio CV Tmn rest  $15,3 \pm 8,9\%$ ; a pri maksimalnoj hiperemiji CV Tmn hyp  $15,1 \pm 8,1\%$ .

U studiji je IMR određen ne samo u infarktnoj arteriji nego i u neinfarktne arterijama ukoliko nije bila prisutna stenoza DS 70% na susednoj ili kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji. Na taj način je pokazano, po prvi put u literaturi, da je IMR u infarktnoj arteriji povišen, tj. veći od IMR u susednoj neinfarktnoj arteriji ili u kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji ( $32,5$  vs  $20,3$  vs  $22,6$  U,  $P=0,004$ ). Postoji trend ka manjim vrednostima IMR u susednoj i kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji u grupi sa aspiracijom u odnosu na grupu bez aspiracije tromba ( $17,43 \pm 5,44$  vs.  $25,42 \pm 13,16$ ,  $P=0,050$  i  $20,51 \pm 8,98$  vs.  $30,76 \pm 22,71$ ,  $P=0,088$ , respektivno). Takođe, srednje vrednosti IMR su slične u susednoj i kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji ( $17,43 \pm 5,44$  vs.  $20,51 \pm 8,98$ ,  $P=0,23$ ). Vrednosti IMR u susednoj i kontralateralnoj neinfarktnoj arteriji su bliske vrednostima IMR kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris koje su poznate iz literature.

Srednje vrednosti IMR prema intervalima ukupnog vremena ishemije se međusobno ne razlikuju, iako se zapaža povećanje numeričkih vrednosti IMR sa povećanjem trajanja ukupnog vremena ishemije ( $34,9 \pm 15,77$  vs.  $33,8 \pm 22,32$  vs.  $45,2 \pm 40,71$  vs.  $45,2 \pm 36,90$ ,  $P=0,37$ ).

Od sekundarnih ciljeva, pokazano je značajno smanjenje AUC CK u grupi sa aspiracijom tromba, a značajno je bila snižena i maksimalna vrednost TnI. Ostali sekundarni ciljevi, stepen miokardnog ispiranja 0 ili 1, kompletna rezolucija ST segmenta, kao i ehokardiografski parametri remodelovanja leve komore (WMSI, CSI vol) su bili slični njihovih vrednosti u grupi sa aspiracijom tromba i u grupi bez aspiracije. Remodelovanje leve komore i pozitivno remodelovanje leve komore su bili podjednako u ostalim u obe grupe bolesnika nakon 4 meseca ehokardiografskog praćenja ( $18,5$  vs  $27,9\%$ ,  $P=0,21$  i  $29,2$  vs.  $26,2\%$ ,  $P=0,71$ ). Veličina infarkta je merena SPECT-om: nije bilo razlike u vrednostima SRS između ispitivanih grupa bolesnika, sa i bez aspiracije tromba ( $12,6$  vs  $14,8$ ,  $P=0,31$ ). Takođe nije bilo razlika u EF određenoj SPECT-om ( $50,8$  vs.  $52,7\%$ ,  $P=0,22$ ). Tokom perioda praćenja od 4 meseca značajno je povećan EDV u grupi sa aspiracijom, dok su EF povećani i WMSI smanjeni u grupi bez aspiracije tromba.

Glavni neželjeni slučajevi su bili podjednako u ostalim u obe grupe bolesnika, sa i bez aspiracije tromba ( $10,8$  vs.  $15,9\%$ ,  $P=0,39$ ).

U ispitivanoj populaciji bolesnika sa STEMI 57,8% (74) bolesnika su stigli na primarnu PCI u preporučenom vremenskom intervalu  $\leq 120$  min. Među ispitivanim grupama, postojao je trend ka dužem trajanju intervala bolesnikovog odlaganja u grupi sa aspiracijom

(median 60,0 vs 33,0,  $P=0,10$ ), dok u trajanju intervala odlaganja sistema (median 100,0 vs. 107,5,  $P=0,43$ ) ili ukupnog vremena ishemije (241,5 vs. 201,8,  $P=0,35$ ) nije bilo razlike. U odnosu na trajanje ukupnog vremena ishemije nije bilo značajnih razlika u vrednostima IMR, korigovanog IMR, niti ehokardiografskih parametara remodelovanja leve komore.

Na osnovu histološke analize aspiriranih tromba, procenat svežih tromba je bio 51%. Razlike je bilo u srednjim vrednostima IMR nakon aspiracije svežih vs. aspiracija starih tromba ( $27,5 \pm 17,02$  vs.  $40,8 \pm 28,40$  U,  $P=0,056$ ), i uestalosti kompletne rezolucije ST segmenta nakon aspiracije svežih tromba (80% vs 50%,  $P=0,027$ ).

### C. Uporedna analiza rezultata sa objavljenim rezultatima iz literature

Studija je dizajnirana na osnovu dva podatka iz literature. Jedan je relativno smanjenje primarnog cilja koje je u TAPAS studiji iznosilo 26% za stepen miokardnog ispiranja. Pretpostavili smo da bi i smanjenje IMR bilo najmanje toliko da bi negativna hipoteza bila odbacena. U studiji je ostvareno smanjenje IMR od 27,8% uz granicu značajnosti razlike i 31% za korigovani IMR za značajnu razliku. U analizi po protokolu smanjenje IMR u grupi sa aspiracijom je bilo 32% ( $P=0,0082$ ). Drugi podatak je sama vrednost IMR. U jedinjoj do tada studiji o IMR kod STEMI bolesnika, vrednost IMR koja je najbolje korelirala sa neželjenim događajima je bila mediana IMR 32 U. U našoj studiji mediana IMR u grupi sa aspiracijom je bila 27,85 i u grupi bez aspiracije 34,80 U, što odgovara vrednostima malo iznad i ispod 32U kod bolesnika kod kojih je aspiracija tromba izvedena kod selektivnih bolesnika. Aspiracija tromba je bila uspešna u 90,6% aspiriranih bolesnika, dok je u TAPAS studiji bila u 72,9% bolesnika. Uestalost miokardnog ispiranja 0 ili 1 je bila 17,1% u grupi sa aspiracijom i 26,3% u grupi bez aspiracije, dok je u našoj studiji ta uestalost bila 21,5 vs 29%, (RR 0,81, 95% CI 0,53 to 1,26;  $P=0,33$ ). Kompletna rezolucija ST segmenta u TAPAS studiji je postignuta u 56,6% bolesnika sa aspiracijom i u 44,2% bez aspiracije. U našoj studiji, kompletna rezolucija u grupi sa aspiracijom je postignuta u 61,5% vs. 51,7% bolesnika u grupi bez aspiracije.

### D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji su deo teze

Prvi put su rezultati PATA STEMI studije, kao analiza po protokolu, saopšteni na EuroPCR-u maja 2013. u Parizu, u „hot-line“ sesiji. Jedan deo rezultata je saopšten na Evropskom kongresu u Amsterdamu avgust, 2013. u vidu dva postera. Završni podaci studije i ehokardiografska podstudija PATA STEMI su saopšteni u vidu dve prezentacije septembra 2014. na Evropskom kongresu kardiologa u Barseloni i na TCT-u septembra 2014. u Vašingtonu, u vidu 4 postera. Dizajn studije je objavljen u J Interv Cardiol 2014 (DOI: 10.1111/joic.12105). Kao randomizovana studija, dobila je identifikacioni broj NCT01824641.

1. D Orlic, D Milasinovic, M Zivkovic, M Tesic, V Dedovic, Z Mehmedbegovic, B Beleslin, M C. Ostojic. The Randomized Physiologic Assessment of Thrombus Aspiration in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Trial (PATA STEMI): Study Rationale and Design. Journal of Interventional Cardiology, 341–347, August 2014
2. D Orlic, D Milasinovic, M Zivkovic, M Tesic, V Dedovic, Z Mehmedbegovic, B Beleslin, M C. Ostojic, Thrombus aspiration is similarly effective in STEMI patients with ischemia lasting less than 6 hours compared to those with longer ischemia: subanalysis of the PATA STEMI trial. Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia, Medical School University of Belgrade University City Hospital “Zvezdara” Belgrade,

- Belgrade, Serbia and Montenegro. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11\_S):. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.175
3. D.Orlic, B Beleslin; D Milasinovic; M Zivkovic; Z Mehmedbegovic; V Dedovic; Goran Stankovic. Quantitative assessment of microcirculatory resistance in infarct-related and non-infarct-related coronary arteries in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11\_S):. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.383
  4. D.Orlic, M Tesic; D Trifunovic; B Vujisic; Branko Beleslin; Miodrag C. Ostojic TCT-143 Impact of manual thrombus aspiration on left ventricular remodeling: the echocardiographic substudy of the randomized Physiologic Assessment of Thrombus Aspiration in patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction (PATA STEMI) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11\_S):. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.176
  5. D.Orlic, M C. Ostojic; M Labudovic; B Beleslin; D Milasinovic; M Tesic<sup>1</sup>; D Sobic-Saranovic; M Zivkovic; V Dedovic; V Vukcevic; S Stojkovic, M Nedeljkovic; Goran Stankovic. TCT-141 The Randomized Physiologic Assessment of Thrombus Aspiration in Patients with Acute Myocardial Infarction with ST-segment elevation Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(11\_S):. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.174

E. Zaključak (naučni doprinos disertacije)

Studija je pokazala da rutinska primena manuelne aspiracije tromba dovodi do značajnog smanjenja mikrocirkulatorne rezistencije, a time i povećanja miokardne perfuzije, u teritoriji infarktne arterije u odnosu na konvencionalnu primarnu PCI kod bolesnika sa infarktom miokarda sa ST elevacijom. Studija je pokazala i da rutinska manuelna aspiracija tromba nije nezavisni prediktor smanjenja mikrocirkulatorne rezistencije. Smanjenje mikrocirkulatorne rezistencije u području infarktne arterije nije praćeno kliničkim poboljšanjem bolesnika nakon godinu dana niti poboljšanjem ehokardiografskih parametara remodelovanja leve komore tokom srednjoročnog perioda praćenja. Rezultati ove studije ne podržavaju strategiju rutinske manuelne aspiracije tromba. Mikrocirkulatorna rezistencija u teritoriji infarktne arterije je povećana u odnosu na teritoriju susedne ili kontralateralne infarktne arterije. Mikrocirkulatorna rezistencija u području susedne neinfarktne arterije i kontralateralne neinfarktne arterije je slična njihovim vrednostima.

Mentor:

.....  
Akademik Prof dr Miodrag Ostojić

Članovi komisije:

.....  
Prof dr Branko Beleslin

.....  
Doc dr Milika Ašanin

.....  
Prof dr Sava Savić