

НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 24.12.2015. године, број **5940/2**, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Проспективно рандомизовано испитивање безбедности и ефикасности хируршке ревакуларизације миокарда после имплантације каротидног стента у односу на симултану каротидну и коронарну хируршку ревакуларизацију“

кандидата мр др Слободана Мићовића, запосленог на Институту за кардиоваскуларне болести Дедиње у Београду и на Медицинском факултету у Београду као клинички асистент на катедри за општу хирургију-кардиохирургија. Ментор је Проф. Др. Предраг Милојевић.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

1. Проф. Др. Миодраг Перић, професор Медицинског факултета у Београду
2. Проф. Др Драган Сагић, професор Медицинског факултета у Београду
3. Проф. Др Владислав Арсов, професор Медицинског факултета у Београду, у пензији

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

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација мр др Слободана Мићовића написана је на **190** страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно **18** слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак скраћеница коришћених у тексту.

У уводу је детаљно описана, са научног и клиничког аспекта обрађена, суштина постојања и проблематика лечења тешке комбиноване каротидне и коронарне болести. Оба ова обољења су разматрана као појединачни ентитети, прво, са историјског а затим и савременог аспекта. Наведени су и детаљно објашњени разни приступи у дијагностици и лечењу атеросклеротске болести ова два органска система.

Посебан нагласак је стављен на савремене препоруке за лечење тешке комбиноване каротидне и коронарне болести. Сваки појединачни начин лечења је обухваћен и посебно анализиран са циљем, да се опише и образложи увођење у клиничку праксу нове методе лечења-симултаном каротидно стентирање и аортокоронарно премошћавање.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Састоје се у поређењу раних и средњорочних резултата лечења две групе испитаника. Прва група је лечена симултаном хируршком интервенцијом а друга хибридном техником, каротидним стентирањем и аортокоронарним премошћавањем у истом дану. Обрађени су резултати учесталости појаве инфаркта миокарда, можданог удара и укупног морталитета као и мањих чиниоца морбидитета као што су крварење, реинтервенција и трансфузија. На основу ових резултата се испитује безбедност и ефикасност постављеног антикоагулантног протокола.

У поглављу **Материјал и методе** наведено је да је студија рађена на Кардиоваскуларном Институту Дедиње. Детаљно је описан начин рандомизације и избора пацијената за студију. Наведени су критеријуми које пацијент мора да испуни да би ушао у процес рандомизације за студију. Такође су описани јасни критеријуми за искључивање пацијената из студије. Описан је преоперативни третман у смислу доплер сонографског и скенер ангиографског испитивања. Студија је извођена у складу са етичким принципима и смерницама за јасно и прецизно обавештавање пацијената о одабиру, могућим компликацијама и исходу укупног лечења. До детаља је обрађен след поступака током третмана, перкутане интервенције, анестезије и хируршког аспекта лечења. Прецизно је наведен протокол антикоагулантне терапије за групу пацијената лечену хируршком симултаном техником као и групу лечену хибридном техником. Такође су дефинисани обрасци лечења у случају појаве компликација у сваком од етапа лечења.

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 истраживања.

Коришћена **литература** садржи списак од **226** референци.

В) Кратак опис постигнутих резултата

Ово је прва рандомизована проспективна студија у којој се пореде ефикасност и безбедност два различита модалитета лечења каротидне болести, перкутани и хируршки, код пацијената код којих је потребно урадити симултану процедуру на каротидној артерији и аортокоронарно премошћавање хируршким путем.

Први пут се у клиничкој пракси, код нас, уводи овакав модалитет лечења. Ради се о хибридној интервенцији, каротидном стентирању и аортокоронарном премошћавању у истом дану. Овим се елиминишу сви ризици који се појављују у периоду између две интервенције. Ови резултати, иако добијени на ограниченом броју пацијената, потврђују да су обе процедуре једнако безбедне. Четири неуролошке компликације су се појавиле у КЕА-КАБГ групи. Забележена су два смртна случаја од којих је један директна последица масивног možданог удара. У хибридној групи није забележен ниједан смртни исход, али су забележене четири неуролошке компликације. Од тих компликација забележена су два транзитрна исхемијска напада током перкутане интервенције на каротидној артерији. Код оба пацијента је дошло до потпуног опоравка свих неуролошких функција и успешно су оперисани од стране кардиохирушког тима месец дана након дилатације каротидне артерије. Није било разлике у инциденци мањих чинилаца морбидитета између група, осим у дужини хоспитализације која је била значајно мања за хибридную групу. Није примећен већи губитак крви, повећана потреба за трансфузијом након операције нити повећање инциденце касне тампонаде, што потврђује да је давање двојне антиагрегационе терапије рано након КАС и КАБГ безбедно. Ако говоримо о ограничењима студије, мали број пацијената је главни ограничавајући фактор у доношењу битних закључака. Током периода праћења од 36 месеци добијени су компарабилни резултати код обе групе пацијената. Појава коронарне или неуролошке симптоматологије као и потреба за реинтервенцијом на каротидном стаблу или коронарним крвним судовима је у обе групе била иста, односно, без статистички значајне разлике.

С) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Основу докторске дисертације чини проспективна рандомизована студија. До сада у литератури нису објављени резултати оваквог типа студије. У питању су биле мање серије консекутивно оперисаних пацијената. Једина клиничка студија која анализира резултате хибридне процедуре која се састоји од каротидног стентирања и

аортокоронарног премошћавања је објављена 2014 godine (Тиариело и сар.). Ради се о студији под називом ШАРП која је започета још 2009 године. Резултати овог истраживања показују да је хибридна симултана интервенција ефикасна и безбедна метода лечења ове тешке групе пацијената.

Присуство тешке комбиноване атеросклеротске болести на нивоу каротидног васкуларног корита представља изузетан ризик код пацијената који се подвргавају кардиохируршкој интервенцији, те три пута увећава могућност настанка периоперативног неуролошког догађаја (Бренер и сар, 1987.). Друге студије су показале да се инциденца периоперативног можданог удара након кардиохируршке интервенције код болесника који су имали асимптоматску каротидну болест, креће у распону од 3% до 11% у зависности од степена стенозе (Нејлор и сар. 2002.). Рикота и сарадници су у раду публикованом 1995. године објавили податак да је преваленца сигнификантне каротидне болести код пацијената који се припремају за реваскуларизацију срца од 3% до 22%. Настанак неуролошког дефицита током кардиохируршке интервенције је мултифакторијалан, али је један од могућих механизма хипоперфузија због слабијег протока крви кроз стенозирани крвни суд или емболија са улцерисаног плака који захвата каротидну артерију (Ван ден Хајден и сар. 2007.). Брусион и сарадници су публиковали рад 1989. године, чији је закључак био да је исхемијски неуролошки дефицит немогуће избећи код пацијената са тешком каротидном болешћу, јер је током кардиохируршке интервенције церебрална ауторегулација тешко поремећена, што крвни проток чини управо пропорционалним можданом перфузионом притиску. Када говоримо о лечењу ових пацијената, резултати више студија су указали на повећани ризик морбидитета и морталитета (Нејлор и сар. 2003, Акинс и сар. 2003., Меркел и сар. 2012.). Хируршка реконструкција каротидне артерије учињена симултано са аортокоронарним премошћавањем чини, данас, златни стандард у лечењу ових пацијената. Каротидно стентирање заузима своје место у свакодневној клиничкој пракси још од средине осамдесетих година прошлог века. У међувремену, технолошким развићем, квалитет стентова је побољшан а уз употребу протективних мрежица ова метода добија све више на популарности.

Као резултат оваквог развоја Вајгард и сарадници су 1998. године публиковали резултате студије у којој је перкутана интервенција на каротидној артерији употребљена код пацијената пре хируршке реваскуларизације срца. Обзиром да је коришћење двојне антиагрегационе терапије мандаторно, срчане операције су одлагане на одређени временски интервал. Током времена се показало, да ова стратегија, без обзира колико била успешна (Шишхебор и сар. 2013.), није применљива за све болеснике, поготово оне којима је неопходна семиелективна или ургентна операција срца.

У жељи да се пронађе компромис, предложена је нова терапијска стратегија: симултана хибридна реваскуларизација која подразумева дилатацију каротидне артерије са имплантацијом стента и одмах потом хируршку реваскуларизацију срца аортокоронарним премошћавањем. Све студије досада објављене а које се баве овом тематиком су указале на чињеницу да је овај начин лечења, ефикасан и безбедан (Мендиз и сар. 2006., Гуера и сар. 2009., Велисарис и сар. 2011.). У питању су мање серије пацијената оперисаних у једном центру. Углавном се радило о болесницима који су имали висок ЕУРОСКОР и захтевали хитну интервенцију. Једина студија која се бави овом тематиком је започета 2009 године и обухватала је преко 100 пацијената оперисаних на овај начин (Шарп студија, Версаћи и сар.). Резултати докторске дисертације су компарабилни са резултатима поменутих истраживања.

D) Објављен рад који чини део докторске дисертације

1. Simultaneous hybrid carotid stenting and coronary bypass surgery versus concomitant open carotid and coronary bypass surgery: a pilot, feasibility study: Slobodan Mićović, Srdjan Bošković, Dragan Sagić, Đorđe Radak, Miodrag Perić, Predrag Milojević, Duško Nežić, Olivera Đokić and Boško Đukanović. Eur J Cardiothorac Surg (2014) doi: 10.1093/ejcts/ezu009

Е) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Проспективно рандомизовано испитивање безбедности и ефикасности хируршке реваскуларизације миокарда после имплантације каротидног стента у односу на симултану каротидну и коронарну хируршку реваскуларизацију“

др Слободана Мићовића представља оригинални научни допринос у разумевању комплексности лечења пацијената са комбинованом каротидном и коронарном болести. Овим истраживањем се уводи у клиничку праксу нови модалитет лечења, први пут на овим просторима. Ово је једина, до сада, позната проспективна рандомизована студија којом се упоређују резултати два модалитета лечења - хируршки и хибридни. Прецизно је дефинисан антикоагулантни протокол и доказана безбедност његове примене.

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 Слободана Мићовића и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 15.01.2016.

Чланови комисије:

Проф. Др Миодраг Перић

Проф. Др Драган Сагић

Проф. Др Владислав Арсов

Ментор:

Проф. Др Предраг Милојевић
