

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Hirurška revaskularizacija miokarda u akutnom koronarnom sindromu“

kandidata dr Saše Kačara, zaposlenog u Klinici za Kardiohirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Doc. dr Aleksandar Mikić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Miloš Velinović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Branko Beleslin, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandar Redžek, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Saše Kačara napisana je na ukupno 116 strana, i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 24 tabele i 6 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta je to akutni koronarni sindrom sa klasifikacijom na akutni koronarni sindrom sa i bez ST elevacije. Detaljno je opisan pato-anatomski substrat, patofiziologija sindroma, kao i klinička prezentacija bolesnika uz dijagnostičke procedure koje su neophodne u tim slučajevima. Naveden je detaljno invazivni i neinvazivni terapijski postupak sa preporukama vodećih svetskih i evropskih udruženja. Na adekvatan način su ukratko opisane perkutane metode kao i hirurško lečenje koronarne bolesti. Takođe je prikazan detaljan prikaz medikamentozne terapije sa naglaskom na dvojni antitrombocitnu

terapiju i na antikoagulantnu terapiju, na dosadašnja saznanja vezana za opasnosti i neželjena dejstva takve terapije, kao i pozitivan i negativan uticaj dvojne antitrombocitne terapije na kardiohirurške intervencije.

Ciljevi rada su precizno definisani: da se utvrdi da li bolesnici koji se podvrgavaju hitnoj hirurškoj revaskularizaciji srčanog mišića unutar pet dana od davanja poslednje doze dvojne antitrombocitne terapije više krvare od pacijenata kod kojih je prošlo više od pet dana od davanja te terapije, kao i da li je količina transfuzija eritrocita, trombocita i drugih krvnih derivata veća kod bolesnika koji su operisani unutar pet dana od davanja poslednje doze dvojne antitrombocitne terapije; da se vidi da li je učestalost komplikacija hirurškog lečenja veća kod pacijenata koji su hitno operisani unutar pet dana od davanja poslednje doze klopidozrela i aspirina (odnosno dvojne antitrombocitne terapije), od učestalosti komplikacija kod pacijenata koji su takođe operisani u istoj hospitalizaciji kada je rađena i koronarografija, ali nakon više od pet dana od davanja poslednje doze dvojne antitrombocitne terapije; kao i da se utvrdi da li je trajanje ukupne hospitalizacije kao i trajanje boravka u intenzivnoj nezi veće kod bolesnika koji su operisani unutar pet dana od davanja poslednje doze dvojne antitrombocitne terapije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je ovo istraživanje osmišljeno kao kohortna studija, a ispitivanu populaciju su činili svi pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom koji su operisani od strane jednog hirurškog tima, a u okviru iste hospitalizacije u kojoj je rađena i koronarografija. Svim tim bolesnicima je neposredno pred koronarografiju data dvojna antitrombocitna terapija (klopidozrel i aspirin). Ispitivanje je sprovedeno na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, kao i na Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju. U studiju nisu uključeni bolesnici koji su operisani bez korišćenja kardiopulmonalnog bajpasa, bolesnici kod kojih je ranije rađena kardiohirurška operacija, bolesnici koji su podvrgnuti kombinovanim kardiohirurškim procedurama, kao i oni sa mehaničkim komplikacijama akutnog infarkta miokarda. Bolesnici su podeljeni u dve grupe. U prvoj grupi su oni koji su operisani unutar pet dana od davanja poslednje doze dvojne antitrombocitne terapije, a u drugoj grupi oni kod kojih je prošlo više od pet dana od davanja dvojne antitrombocitne terapije. Za sve pacijente su prikupljani standardni demografski podaci, podaci o kliničkoj prezentaciji bolesnika, podaci sa koronarografije, Syntax score, Crusade bleeding score, intraoperativne i postoperativne

varijable uključujući tu i broj bajpaseva, trajanje vantelesnog krvotoka i trajanje aortne klemme, ukupan broj dana ležanja, broj dana ležanja u intenzivnoj nezi, trajanje postoperativne i ukupne hospitalizacije, količina postoperativno drenirane krvi, količina transfundovanih eritrocita, trombocita, plazme i krioprecipitata plazme, podaci o komplikacijama hirurškog lečenja i ishodu lečenja.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena literatura sadrži spisak od 190 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati studije su prikazani u tri dela. Prvi deo prikazuje rezultate poređenja studijske grupe 1 (pacijenti koji su operisani unutar 5 dana od koronarografije, odnosno unutar pet dana od davanja poslednje doze klopidogrela) i studijske grupe 2 (oni koji su operisani nakon 5 dana, ali u okviru iste hospitalizacije kada je rađena koronarografija). U drugom delu su prikazani rezultati ispitivanja prediktora za davanjem transfuzija, dok su u trećem delu prikazani rezultati ispitivanja prediktora pojave postoperativnih komplikacija. Smrtnih ishoda nije bilo ni u jednoj grupi. Ukupno je bilo 180 pacijenata u obe grupe. U prvoj grupi je bilo 94 pacijenta, dok je u drugoj grupi bilo 86 pacijenata.

Prvi deo: Analizirajući demografske podatke zaključeno je da nije bilo statistički značajnih razlika u polu niti u godinama starosti, a nije bilo ni značajnih razlika u komorbiditetu između dve grupe. Što se tiče vremena provedenog od prijema pacijenta na kliniku do koronarografije, nije bilo značajne razlike među grupama. Međutim, razlika u vremenu provedenom od koronarografije do operacije je i upotrebljena da se naprave dve grupe, tako da je, razumljivo, tu postojala statistički značajna razlika, koja se beleži i prilikom praćenja ukupne hospitalizacije, naime, značajno je duži vremenski period hospitalizacije imala grupa 2. Vreme postoperativne hospitalizacije je, kao i vreme provedeno na odeljenju intenzivne nege bilo veće u grupi 1, i ti podaci su se statistički značajno razlikovali. Proučavanjem preoperativne ejekcione frakcije konstatovano je da je postojala statistički značajna razlika u srednjoj vrednosti ejekcione frakcije i to tako da je srednja ejekciona frakcija pacijenata u grupi 1 bila manja, a EuroSCORE I je bio statistički značajno viši u grupi

1. Preoperativno skoriranje sklonosti krvarenju je pokazalo da, kada se koristio CRUSADE Bleeding Score, nije bilo statistički značajne razlike između dve grupe, ali je, HAS-BLEED Score pokazao statistički značajniji rizik od krvarenja u grupi 1. Što se tiče operativnih varijabli, nije bilo statistički značajnih razlika među grupama. Takođe, u pojavi postoperativnih komplikacija, nije bilo statistički značajnih razlika među grupama, a nije bilo značajnih razlika ni u potrebi za produženom mehaničkom ventilacijom, kao ni u potrebi za dužim davanjem inotropne potpore. Što se tiče drenaže i potreba za transfuzijama derivata krvi, podaci su se većinom statistički značajno razlikovali: ukupna drenaža je bila veća u grupi 1, broj pacijenata koji je drenirao preko 500 ml, broj pacijenata koji je primao transfuzije eritrocita, transfuzije trombocita i plazme kao i broj pacijenata koji je primio bilo kakve transfuzije je takođe bio veći u grupi 1. Statistički se nisu razlikovali samo ukupna količina datih eritrocita i plazme.

Drugi deo: Posmatrajući sve pacijente iz obe grupe, konstatovano je da je ukupan broj pacijenata kojima je data transfuzija bio više nego dva puta veći od broja onih kojima transfuzija nije davana. Ispitivanjem različitih varijabli se došlo do rezultata da pol pacijenta, broj bajpaseva, prisustvo miokardnog infarkta bez ST elevacije, postojanje oboljenja glavnog stabla leve koronarne arterije i ekvivalenta oboljenja glavnog stabla leve koronarne arterije, ejeckiona frakcija niža od 40%, SYNTAX Score, preoperativno postojanje srčane dekompenzacije, edema pluća, kardiopulmonalne reanimacije i kardiogenog šoka nisu statistički značajno uticale na davanje transfuzije, dok je statistički značajna razlika nađena u pripadnosti ispitivanoj grupi (naime, grupa pacijenata koja je dobila dvojnu antitrombocitnu terapiju pre 4 i manje dana od dana operacije je imala statistički značajno veći broj transfuzija). Statistički značajan uticaj na davanje transfuzija su imali i starost pacijenta (granično), ejeckiona frakcija, kao i trajanje vantelesne cirkulacije, dok trajanje aortne kleme i komorbiditet nisu imali statistički značajan uticaj na broj dobijenih transfuzija. Deskriptivne varijable kao što su EuroSCORE I i HAS-BLEED Score su statistički značajno uticali na postoperativnu potrebu za transfuzijama, dok CRUSADE Bleeding Score nije imao uticajna potrebu za transfuzijama. U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao značajni prediktori potrebe za transfuzijom identifikovani su: ejeckiona frakcija ($p=0.036$), trajanje ECC ($p=0.003$), EuroSCORE I ($p=0.020$), HAS-BLEED Score ($p=0.001$) i pripadnost grupi u kojoj je operacija rađena unutar 5 dana ($p=0.002$). U multivarijantnoj analizi kao najznačajniji prediktori identifikovani su starost pacijenta ($p=0.039$), trajanje ECC ($p=0.004$) i visok HAS-BLEED Score ($p=0.001$).

Treći deo: Što se tiče uticaja vremena kardiohirurške revaskularizacije na pojavu postoperativnih komplikacija, konstatovano je da je uticaj na pojavu postoperativnih komplikacija imala ejskciona frakcija ispod 40%, visok SYNTAX Score, prisustvo miokardnog infarkta, kao i manji broj koronarnih bajpaseva. Takođe, granično značajan uticaj na postoperativnu pojavu komplikacija su imala i izvesna preoperativno postojeća oboljenja pacijenata (kao što su to bubrežna oboljenja i neurološka oboljenja). Analizirajući uticaj preoperativnih kardioloških problema pacijenata na pojavu postoperativnih komplikacija, konstatovano je da je preoperativno postojanje kardiogenog šoka značajno uticalo na pojavu postoperativnih komplikacija. Rezultati pokazuju da su starost pacijenata, niska ejskciona frakcija i trajanje vantelesnog krvotoka statistički značajno uticali na pojavu postoperativnih komplikacija, dok trajanje aortne kleme nije imalo uticaj na pojavu tih komplikacija. Što se tiče korišćenih skorova (EuroSCORE I, CRUSADE Bleeding Score i HASBLEED Score), utvrđeno je da je jedino EuroSCORE I imao statistički značajan uticaj na pojavu postoperativnih komplikacija. U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao značajni prediktori komplikacija identifikovani su: prisustvo NSTEMI ($p=0.028$) i STEMI ($p=0.006$) infarkta, SYNTAX Score >27 ($p=0.008$), ejskciona frakcija ($p<0.001$), starost ($p<0.001$) i EuroSCORE I ($p<0.001$). U multivarijantnoj analizi kao najznačajniji prediktori identifikovani su starost pacijenta ($p=0.006$) i EuroSCORE ($p=0.001$).

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas, podaci iz literature koji se bave ovom temom su izrazito heterogeni i, ili se odnose na podgrupu pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom ili se odnose na one koji su pre kardiohirurgije dobijali dvojni antitrombocitnu terapiju bez obzira da li su primljeni na lečenje zbog akutnog koronarnog sindroma. Uglavnom su ti podaci vezani za preporuke velikih svetskih i evropskih kardioloških, kardiohirurških i anestezioloških udruženja (Borja i sar. 2018, Hamm i sar. 2011). U ovoj studiji su izbegnuta poređenja pacijenata koji su operisani uz korišćenje kardiopulmonalnog bajpasa, sa pacijentima kojima je rađena *off-pump* revaskularizacija, izbegnut uticaj različitih hirurških timova, različite protekcije miokarda, hirurške tehnike i sl ..., statističkom analizom je pokazano da je grupa pacijenata kod koje se hirurška operacija radila unutar pet dana od poslednje doze klopidogrela više drenirala, ali to nije bilo ekscesivno krvarenje i po život opasno krvarenje ili krvarenje koje bi zahtevalo reintervenciju i reviziju hemostaze. Takođe, u toj grupi, veći broj pacijenata je dobio transfuzije krvi i krvnih derivata. Za razliku od mnogih pomenutih observacionih studija, broj bolesnika sa BARC 3 ili 4 krvarenjem je bio jednak u obe grupe, zbog čega je i rađena

reintervencija sa ciljem revizije hemostaze (po 1 bolesnik u obe grupe). Takođe nije bilo fatalnih krvarenja (BARC 5). Broj datih trombocita je bio statistički značajno različit, ali je to, pre svega, posledica činjenice da je većini tih pacijenata iz Grupe 1, još u operacionoj sali, nakon davanja protamina, transfundovana trebovana količina trombocita pre svega zbog straha od dvojne antitrombotične terapije i očekivanja mogućeg krvarenja. Brojne studije su dokazale da je perioperativna transfuzija alogenih eritrocita nezavisan faktor rizika za povećan mortalitet i morbiditet (Alexander KP i sar. 2008, van Straten i sar. 2010...), dok je ova studija pokazala da takve transfuzije ne moraju povećavati ni mortalitet ni morbiditet.

U ovoj studiji je odgovoreno i na pitanje koji su to faktori koji bi nam ukazali na bolesnike koji će imati povećanu potrebu za dobijanjem transfuzija. Ova studija je, nasuprot većini dosadašnjih studija, utvrdila da pripadnost polu nema nikakvog uticaja na povećanu postoperativnu drenažu, na povećanu potrebu za transfuzijama, kao i da nema nikakvog uticaja na pojavu postoperativnih komplikacija, odnosno na postoperativni morbiditet. Velika studija iz bolnice Laval (Kvabek, Kanada) (Voisine P i sar. 2006), u kojoj je rađena multivarijantna analiza faktora rizika perioperativnog mortaliteta kod 13545 bolesnika sa miokardnim infarktom kod kojih je, u različitom periodu nakon infarkta rađena hirurška revaskularizacija miokarda, konstatuje da je starost pacijenta jedan od osnovnih parametara na osnovu koga se može odrediti vreme (*timing*) hirurške revaskularizacije miokarda, navodeći podatke da je mortalitet kod pacijenata mlađih od 65 godina najveći ukoliko se oni operišu između drugog i sedmog dana, a najmanji ukoliko se operišu unutar prvih šest sati ili nakon sedmog dana od pojave AIM. Za razliku od ove studije, njihova studija konstatuje da su, osim godina starosti, izvesne hronične bolesti, kao što je hronična bubrežna insuficijencija, hronična opstruktivna plućna bolest, periferna vaskularna bolest, kao i ejekciona frakcija ispod 40%, osnovni faktori rizika i uzroci povećanog morbiditeta i mortaliteta. Skorija, ali znatno manja studija (Drezden, Nemačka) (Alexiou K i sar. 2008) koja se bavila faktorima rizika nakon hirurške revaskularizacija miokarda kod pacijenata sa ACS identifikovala je starost pacijenata, NYHA razred, ejekcionu frakciju ispod 45%, potrebu za kateholaminima, kardiogeni šok, bubrežnu slabost i visok EuroSCORE kao značajne prediktore hospitalnog mortaliteta. Bez obzira što je, kao i u pomenutoj studiji, broj pacijenata, koji bi bio potreban da se pokaže statistička značajnost uticaja pojedinih činilaca na mortalitet suviše mali, činjenica je da u ovoj studiji nije bilo mortaliteta, ali može da se konstatuje, da odsustvo mortaliteta ukazuje na činjenicu da je rana hirurška revaskularizacija miokarda bezbedan i efikasan način lečenja bolesnika sa ACS.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Kacar SM; Mikic A; Kačar MB. **Postoperative Bleeding Following Preoperative Clopidogrel Administration in Patients with Haemoglobin Level Above 110 g/L Undergoing Urgent CABG.** Braz J Cardiovasc Surg 2018;33(1):59-63

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Hirurška revaskularizacija miokarda u akutnom koronarnom sindromu“ dr Saše Kačara, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju donošenja odluke da li i kada operisati bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, pre svega zbog uticaja dvojne antitrombocitne terapije na kardiohirurški tretman. Tema rada je savremena i nedovoljno istražena u našoj sredini. Naučni doprinos predložene disertacije ogleda se i u definisanju parametara koji bi omogućili identifikovanje najosetljivijih i najrizičnijih pacijenata, kao i koristi ili mogućeg nepovoljnog ishoda kod tih bolesnika usled hirurške revaskularizacije miokarda unutar pet dana od davanja poslednje doze dvojne antitrombocitne terapije.

Podaci dobijeni na osnovu ovog istraživanja mogu biti od velike pomoći pri donošenju jasnih i nedvosmislenih stavova u pogledu mogućnosti lečenja i određivanja pravog vremena hirurškog lečenja bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, kao i drugih bolesnika koji su na dvojnjoj antitrombocitnoj terapiji. Posledično, to može imati i uticaj na podizanje nivoa opreznosti kod propisivanja dvojne antitrombocitne terapije svakom potencijalnom kardiohirurškom pacijentu uz procenu rizika od dalje ishemije miokarda i postoperativnog krvarenja, a može doprineti i ustanovljivanju preoperativnih prediktora nastanka krvarenja i komplikacija nakon kardiohirurške intervencije, tako da rezultati ove studije mogu dati značajan doprinos u svakodnevnom kliničkom radu.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Saše Kačara i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 21.07.2018 godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Miloš Velinović

Prof. dr Branko Beleslin

Prof. Dr Aleksandar Redžek

Mentor:

Doc. dr Aleksandar Mikić
