

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2020. godine, broj 9700/07, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Udaljeni rezultati hirurške revaskularizacije miokarda na kucajućem srcu“**

kandidata Ass. dr Miloša Matkovića, zaposlenog na Klinici za Klinici za Kardiohirurgiju Kliničkog Centra Srbije. Mentor je Prof. dr Svetozar Putnik.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Goran Milašinović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandar Mikić, 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 ass dr Miloša Matkovića napisana je na ukupno 80 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno dve tabele, šest grafikona i četrnaest slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je opisan istorijat koronarne hirurhija sa naročitim osvrtom na hirurgiju na kucajućem srcu. Detaljno je obrazložena fiziologija vantelesnog krvotoka, kao i njegov uticaj na sve glavne sisteme organa. Navedena su neželjena desjtva vantelesnog krvotoka i patofiziološki mehanizimi kojima ona nastaju. Posebna pažnja posvećena je nastanku inflamatornog odgovora tokom upotrebe ove tehnologije.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za potencijalnu korist od hirurške revaskularizacije na kucajućem srcu. Naročito njen pozitivan efekat na smanjenje inflamatornog dogovora, poboljšanu protekciju miokarda, kao i manje neželjenih događaja od strane pluća, centralnog nervnog sistema, gastrointestinalnog trakta i bubrega.

Razrađena je i operativna tehnika hirurgije na kucajućem srcu koja je danas u širokoj kliničkoj upotrebi. Navedene su tehnike stabilizacije i ekspozicije koje se koriste prilikom izvođenja ove procedure. Opisani su stabilizatori pritiskom, sukcioni stabilizatori i stabilizatori tehnikom platforme. Detaljno su opisani uređaji za ekspoziciju koronarnih arterija, kao i tehnike ekspozicije šavovima za svaku koronarnu arteriju ponaosob. Prikazane su i pomoćne tehnike i uređaji koji se koriste, kao i minimalno invazivne i robot asistirane procedure.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja i poređenja mortaliteta grupe bolesnika operisanih na kucajućem srcu i bolesnika operisanih upotrebom vantelesnog krvotoka nakon dugoročnog perioda praćenja i učinjene "propensity matching" analize. Takođe kao cilj rada navedeno je i ispitivanje i poređenje učestalosti postoperativnih komplikacija kod ove dve grupe bolesnika nakon učinjene "propensity matching" analize, kao i poređenje dužine trajanja hospitalizacije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivna opservaciona studija sa prospektivnim skupljanjem podataka i "propensity matching" analizom izvedenoj na Klinici za Kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije. Detaljno je opisan način prikupljanja podataka, kao i kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Hirurzi koji su izvodili operacije na kucajućem srce 30-35 % hirurških revaskularizacija godišnje izvode ovom metodom. Svi hirurzi koji učestvuju u studiji su do sada izveli preko 700 hirurških revaskularizacija i preko 1000 kardiohirurških operacija uopšte. Iz istorija bolesti zabeležene su demografske karakteristike bolesnika, prisutni komorbiditeti, preoperativna terapija, operativne karakteristike, postoperativne komplikacije i intrahospitalni mortalitet. Putem telefonskog intervjua izvršeno je praćenje bolesnika kada je zabeležen mortalitet u periodu praćenja, ponovna hospitalizacija zbog srčane dekompenzacije, ponovne revaskularizacije (operativno ili perkutanom intervencijom), cerebrovaskularni akcidenti i novonastali infarkt miokarda tokom ovog perioda. Za definicije svih varijabli uzete su definicije iz STS score-a ili Eurosocore-a II.

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. Podaci su analizirani adekvatnim statističkim metodama. "Propensity matching" 1:1 učinjen je sa sa "greedy matching-om" i kaliperom 0.2 (kod prikazan u Prilogu 1.)

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 101 reference.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Preoperativne karakteristike pacijenata pre i nakon mečovanja su prikazane u tabeli 1. Mečovanje korišćenjem propensity skora 1:1 je bilo sprovedeno u odnosu na stepen bolesti sa "greedy" podudaranjem starosti, pola, hronične bolesti bubrega, dijabetesa i ejskione frakcije leve komore (LVEF). Pacijenti koji su operisani metodom na kucajućem srcu imali su veći procenat šećerne bolesti i hroničnog oboljenja bubrega.

Utvrđena je statistički značajna razlika u jedno, dvo i trosudovnoj bolesti krvnih sudova između grupa, s većim procentom jednosudovne bolesti krvnih sudova uočenih u grupi operisanih metodom na kucajućem srcu. Takođe, registrovana je niža vrednost ejskione frakcije kod pacijenata iz ove grupe. Više vrednosti Euroscore II i STS su registrovane je u grupi operisanih metodom na kucajućem srcu. Sve u svemu, ova grupa pacijenata imala je viši profil rizika od pacijenata u grupi sa pumpom. Nakon mečovanja registrovane razlike između grupa su bile manje.

Medijana boravka ICU-a je bila je 2 dana u grupi "na kucajućem srcu" i 3 dana za grupu na vantelesnom krvotoku. Vreme boravka u bolnici je bilo 7 dana grupi "na kucajućem srcu" a u grupi na vantelesnom krvotoku 10 dana. Manje pacijenata zahtevalo je transfuziju krvi posleoperativno u grupi OPCAB (39.2% naspram 62.3%,  $p < 0,05$ ). Učestalost komplikacija, koja se sastoji od ukupnih plućnih, gastrointestinalnih i neuroloških komplikacija, nije dostigla statistički značaj između grupa.

Medijana dužine praćenja je bila 44 meseca (1-72 meseca). Aritmetička sredina dužine preživljavanja je bila 60.6 (95% CI 57.094-64.282) meseci kod pacijenata koji su operisani „na kucajućem srcu“ dok je kod pacijenata na vantelesnom krovotoku iznosila 64.5 meseci (95% CI 61.828-67.362) pre mečovanja. Poređenje ove dve grupe pacijenata pre mečovanja nije utvrđena statistički značajna razlika (log-rank  $P=0.1132$ ).

Nakon mečovanja korišćenjem propensity skora nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju između dve grupe pacijenata, grafik 8. Korigovani odnos hazarda (HR) za dugoročno preživljavanje je bio 1.242 (95% [CI]: 0.676-2.281;  $P=0.485$  za pacijente na vantelesnom krovotoku u poređenju sa operisanimima “na kucajućem srcu”).

Korišćenjem logističke regresije ispitan je uticaj grupe (operisani “na kucajuće srcu” i upotrebom vantelesnog krovotoka”) na hospitalizaciju dužu od 7 dana. U tabeli 3 je prikazana logistička regresija sa ishodom varijablom hospitalizacijom dužom od 7 dana, i načinom operacije kao nezavisnom varijablom. Odnos šanse za hospitalizaciju dužu preko 7 dana je bio 4.235 kod bolesnika kod kojih je korišćen vantelesni krovotok, dok je nakon korekcije za propensity score odnos šanse bio 3.613, bolesnici koji su operisani sa upotrebom vantelesnog krovotoka su imali 3.613 puta veću šansu da budu hospitalizovani duže od 7 dana.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Današnje debate o poređenju ove dve tehnike svode se na dugoročne rezultate, ulogu iskustva hirurga, identifikacija grupa pacijenata koja imaju najveću prednost od izbora procedure i pronalaska novih tehnika i tehnologija za unapređenje same tehnike. U ovom poglavlju biće iznesena analiza do danas pet najvažnijih studija koje porede ove dve tehnike.

Prva randomizovana prospektivna bila je svakako ROOBY (eng. Randomized On/Off Bypass) studija koja je uključila 2203 bolesnika u 18 bolnica ratnih veterana u Americi. Posle jednogodišnjeg praćenja autori su pokazali lošije preživljavanje, lošiju prohodnost graftova i veću stopu inkompletnih revaskularizacija u grupi bolesnika na kucajućem srcu. Ipak, druge dve velike randomizovane prospektivne studije, CORONARY (eng. CABG Off or On Pump Revascularization) i GOPCABE (eng. German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients) opovrgavaju ove rezultate i pokazuju da nema razlike između smrtnosti i postoperativnih komplikacija kod ove dve grupe bolesnika. Međutim pronađen je trend u porastu ranih ponovnih revaskularizacija u grupi bolesnika operisanih na kucajućem srcu. Razlika u rezultatima ovih studija pripisuje se uglavnom razlici u iskustvu hirurga sa ovom

procedurom. U ROOBY studiji medijana procedura koje su izveli hirurzi bila je 50 slučajeva, dok je veliki broj procedura izveden od strane specijalizanata pod nadzorom hirurga, značajno manje nego u CORONARY i GOPCABE studijama. Iskustvo hirurga je značajan faktor za ishod ove procedure imajući u vidu tehničku zahtevnost i veliku krivu učenja. Studije koje su se bavile ovom tematikom pokazale su pozitivan i zavistan odnos volumen operativnih procedura-ishod procedure.

Incijalna klinička upotreba hirurgije na kucajućem srcu odmah je izazvala veliko interesovanje istraživača u ispitivanju superiornosti u pogledu preživljavanja nad konvencionalnom koronarnom hirurgijom. Prva randomizovana studija koja je pokazala lošije preživljavanje kod ove grupe bolesnika kao i lošiju prohodnost graftova bila je ROOBY studija. Kako su ove tvrdnje potvrdile i neke meta analize odmah se javilo pitanje hirurškog iskustva u ishodu ove procedure. Međutim samo u ROOBY studiji centri uključeni u studiju su imali jako mali broj ovih procedura mesечно, kao i hirurzi od kojih je većina imala manje od 50 izvedenih procedure, te da je veliki broj njih izveden od strane specijalizanata pod nadzorom. Stopa konvezzija na vantelesni krvotok bila je izuzetno visoka, čak 12,4 %. Takođe izuzimanjem ovih bolesnika iz analize izgubila se superioronost u preživljavanju bolesnika operisanih na vantelesnom krvotoku. U studijama uključenim u navedene meta-analize često su uključivani centri sa manje od pet procedura na kucajućem srcu mesečno.

U našoj studiji svaki od hirurga koji je izvodio operacije na kucajućem srcu imao je prethodno više od 250 ovih procedura, dok je svaki hirurg uključen u studiju imao više od 700 hirurških revaskularizacija miokarda i više od 1000 kardiohirurških procedura. Hirurzi iz grupe koronarne hirurgijue na kucajućem srcu izvodili su oko 30% svih svojih hirurških revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu. Udeo procedura na kucajućem srcu u našoj instituciji je oko 25 % na godišnjem nivou, dok se ove procedure izvode već 23 godine.

Najveća randomizovana prospektivna studija do danas na ovu temu je CORONARY studija koja je pokazala da nema razlike u preživljavanju između ove dve grupe bolesnika nakon perioda praćenja od 1, 3 i 5 godina. Naši rezultati potvrđuju rezulte kako CORONARY tako i GOPCABE studije nakon medijane od 44 meseca perioda praćenja (1-72 meseca). Nedostatak razlike u preživljavanju između grupa zadržao se i nakon "propensity matching" analize. Takođe, naši rezultati pokazali su da između grupa nema razlike u učestalosti plućnih, gastrointestinalnih i neuroloških komplikacija, što je u korelaciji sa rezultatima CORONARY studije.

Kamora i saradnici izveli su "propensity matching" analizu koja je uključila preko 2000 bolesnika nakon 20 godina praćenja. Kao i u našoj studiji nije pronađena razlika u preživljavanju, međutim pronađena je manja učestalost plućnih, bubrežnih i neuroloških komplikacija u grupi bolesnika operisanih na kucajućem srcu. Svi hirurzi imali su više od 10 godina iskustva i poseban trening za ovu vrstu procedure, kao i u našoj studiji.

Kirmani i saradnici izveli su najveću "propensity matching" studiju sa rezultatima jednog centra koja je obuhvatila 5000 bolesnika u obe grupe. Nije pronađena značajna razlika u preživljavanju nakon dugoročnog perioda praćenja. Još jednom je pokazano da volumen procedura u centru i iskustvo hirurga igraju značajnu ulogu. U ovom centru udeo procedura na kucajućem srcu bio je čak 45 % svih revaskularizacija dok su hirurzi u svojoj praksi radili 90% revaskularizacija ili na kucajućem srcu ili uz upotrebu EKK.

Obe studije potvrđuju rezultate dobijene u našem istraživanju u pogledu smanjenog broja transfuzija kod bolesnika operisanih na kucajućem srcu kao i kraće trajanje hospitalizacije i boravka u intenzivnoj nezi. U našoj studiji bolesnici koji su operisani uz upotrebu vantelesnog krvotoka imali su tri puta veću šansu da budu hospitalizovani preko sedam dana u odnosu na bolesnike operisane na kucajućem srcu. Takođe, rezultati perzistiraju posle primenjenog "propensity matching-a". Sve ove rezultate potvrđuju Dieberg i saradnici u svojoj studiji sa istim tipom analize.

Još od prvih studija koje su se bavile ovom tematikom pojavilo se pitanje inkompletne revaskularizacije i inferiornije dugoročne prohodnosti graftova kod hirurgije na kucajućem srcu. Kan i sar. pokazali su lošiju prohodnost graftova u grupi bolesnika na kucajućem srcu nakon perioda praćenja od tri meseca posle operacije. Ove tvrdnje podržali su Depe i sar. u svojoj meta-analizi. Ove tvrdnje izazvao je Puškaš sa sar. koji u svojoj randomizovanoj prospektivnoj studiji pokazao da nema razlike u prohodnosti graftova i ponovnim revaskularizacijama nakon perioda praćenja od 7 godina. Kao glavni razlog ponovo je naveo iskustvo hirurga, veliki broj konverzija na vantelesni krvotok, nedostatak posebnog treninga, kao i mali operativni volumen centara. Njegove tvrdnje potvrđuju Seki i sar. nakon trogodišnjeg perioda praćenja. Kalafiore dodaje da su u ovim studijama učestalosti konverzija na vantelesni krvotok oko 10%, sa mortalitetom kod ovih bolesnika do čak 16,5 %.

U našoj studij stepen konverzija na vantelesni krvotok bio je 1,1%, dok se prosečan broj graftova nije razlikovao u obe grupe sa izuzetkom jednosudove koronarne bolesti gde su se hirurzi češće odlučivali na hirurgiju na kucajućem srcu bez obzira na nivo preoperativnog

rizika. Prohodnost graftova nije procenjivana dijagnostičkim metodama. Umesto toga kao klinički pokazatelj korišćena je učestalost ponovnih revaskularizacija koja se nije razlikovala između grupa. Takođe nije bilo razlike ni u učestalosti infarkta miokarda i moždanog udara u dugoročnom periodu praćenja.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Matkovic M, Tutus V, Bilbija I, Milin Lazovic J, Savic M, Cubrilo M, et al. **Long Term Outcomes of The Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting In A High-Volume Center.** Sci Rep. 2019;9(1):8567

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Udaljeni rezultati hirurške revaskularizacije miokarda na kucajućem srcu“ as dr Miloša Matkovića, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja hirurgije na kucajućem srcu na ishod koronarne hirurgije kod visokorizične grupe bolesnika. Na petogodišnjem periodu praćenja propensity matching analizom pokazano je da je mortalitet komparabilan lakšim bolesnicima operisanim uz upotrebu vantelesnog krvotoka. Analiza je pokazala da su se hirurzi odličivali za upotrebu ove tehnike kod značajno teških bolesnika, te je u ovoj grupi pronađena značajno viša vrednost Euroscore-a II i STS score-a. Takođe pokazano je da nije bilo značajne razlike u učestalosti infarkta miokarda, moždanog udara, kao i ponovnih reavaskularizacija nakon dugoročnog perioda praćenja u odnosu na upotrebu vantelesnog krvotoka kod lakših bolesnika, što potvrđuje korist od primene ove procedure kod ovako teških bolesnika. Uporednom analizom savremene literature ova studija potvrdila je uticaj iskustva hirurga, kao i operativni volumen centra kao jedne od ključnih faktora za izvođenje ove vrste hirurške revaskularizacije miokarda. Smanjena učestalost transfuzija krvi i njenih derivata, kao i značajno kraće vreme hospitalizacije kod bolesnika operisanih na kucajućem srcu, još jedanput govori u prilog upotrebi ove metode kod teških i visokorizičnih bolesnika. Poređenjem rezultata ove studije sa savremenom literaturom može se zaključiti da pravilna edukacija hirurga, adekvatna selekcija bolesnika u centru sa velikim volumenom ovih zahvata, koronarna hirurgija na kucajućem srcu zauzima značajno mesto u lečenju visoko rizičnih bolesnika.

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 ass dr Miloša Matkovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 19.05.2020.

Članovi Komisije:

Prof. dr Goran Milašinović

---

Prof. dr Aleksandar Mikić

---

Prof. dr Aleksandar Redžek

---

Mentor:

Prof. dr Svetozar Putnik

---