

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2020. godine, broj 9700/09-SJ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM  
TOTALNOM OKLUZIJOM KORONARNE ARTERIJE:

RANDOMIZOVANO POREĐENJE OPTIMALNE MEDIKAMENTNE TERAPIJE I  
PERKUTANE REVASKULARIZACIJE HRONIČNE TOTALNE OKLUZIJE“

kandidata dr Stefana Juričića, zaposlenog u Klinici za kardiologiju, Klinički centar Srbije, u Beogradu. Mentor je Prof. dr Siniša Stojković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milan A. Nedeljković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Branko Beleslin, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloje Tomašević, profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

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

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Stefana Juričića napisana je na ukupno 62 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 11 tabela i 23 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, zahvalnicu i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to hronična totalna okluzija koronarne arterije, kako se procenjuje vremenska dužina trajanja okluzije kao i osnovni epidemiološki podaci. Navedene su detaljne kliničke indikacije za pokušaj rekanalizacije hronične totalne okluzije. Objašnjena je patologija i patofiziologija hroničnih okluzija. Navedena je klasifikacija koronarnih žica, uz

osvrst na tehničke detalje. Takođe je na adekvatan način opisan ostali specifičan materijal za perkutane koronarne intervencije kod hroničnih totalnih okluzija, kao što su različite vrste mikrokatereta. Na detaljan način je urađen pregled aktuelnih skorova predikcije koji se koriste kao pomoćno sredstvo u kliničkoj praksi za planiranje i procenu uspeha procedure. Kroz podelu tehnika rekanalizacije hroničnih okluzija, adekvatno je objašnjen i najmoderniji hibridni pristup. Na adekvatan način je opisana uloga imidžing metoda u ovim kompleksnim procedurama.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života bolesnika sa hroničnim totalnim okluzijama kao i generalno na kardiovaskularni ishod ovih bolesnika. Pored osvrta na neposredni ishod procedure kao i komplikacije i samu bezbednost procedure, jasno je apostrofirano značaj iskustva operatora kao i njegove procene kada je potrebno zaustaviti proceduru. Istaknut je značaj adekvatne primene dvojne antitrombotične terapije, najviše sa osvrtom na dužinu primene.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Primarni cilj istraživanja je procena promene u kvalitetu života i zdravlja kod bolesnika sa jednom hronično totalnom okluzijom na magistralnom koronarnom krvnom sudu, poređenjem bolesnika lečenih perkutanom rekanalizacijom hronične totalne okluzije uz optimalnu medikamentnu terapiju (ispitivana grupa) sa grupom bolesnika lečenih samo medikamentnom terapijom (kontrolna grupa) koristeći Sijelt angina upitnik (SAQ). Upitnik su popunjavale randomizovane dve grupe bolesnika, nakon randomizacije i nakon perioda praćenja. Takođe, kao sekundarni cilj rada navedena je učestalost glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja, praćenje efikasnosti perkutane koronarne intervencije, zatim sigurnosni profil intervencije, kao i promene u ejičionoj frakciji leve srčane komore.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o otvorenoj, randomizovanoj, prospektivnoj kliničkoj studiji koja je sprovedena na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Detaljno je opisan način izračunavanja veličine potrebnog uzorka, kao i kriterijumi za uključanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Ova studija je odobrena i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i od Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije. Svi bolesnici su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju. U periodu od oktobra 2015. do maja 2017. godine, bolesnici sa okludiranom jednom koronarnom arterijom su nakon potpisivanja informisanog pristanka za učešće u studiji i popunjenog Sijelt angina upitnika bili randomizovani prema kompjuterski generisanom

randomizacionom kodu. Takođe, predstavljen je dijagram toka studije. Sijetl angina upitnik koji je korišćen u studiji je detaljno opisan, a pojašnjen je i način skorovanja. Definisana je pozitivna skor u primarnom cilju, a date su i glavne definicije ostalih ključnih pojmova u studiji. Opisane su korišćene tehnike perkutane revaskularizacije hroničnih okluzija u ovoj studiji. Podaci o preživljavanju, pojavi glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja kao i kvalitetu života (popunjavanje Sijetl angina upitnika) dobijeni su na kliničkim posetama bolesnika tokom i nakon perioda praćenja od najmanje šest meseci. Bolesnici koji nisu bili u prilici da dođu na kliničku posetu u datom trenutku, ista je obavljena prvom prilikom kada je bolesnik bio u mogućnosti ili su podaci prikupljeni tokom telefonskog razgovora. Nabrojane su statističke metode korišćene za obradu podataka.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno podeljeni u 4 celine: 1) studirana populacija, 2) proceduralne karakteristike, 3) primarni završni cilj studije i 4) sekundarni završni ciljevi studije.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz detaljan prikaz podataka drugih opservacionih i randomizovanih studija kao i aktuelnih registara u ovoj oblasti sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 81 reference.

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

Ukupno je 49 bolesnika obuhvaćeno analizom primarnog završnog cilja studije u grupi perkutane revaskularizacije i 50 bolesnika u grupi optimalne medikamentne terapije. Osnovni skor tj. skor neposredno nakon randomizacije nije se razlikovao između poređenih grupa, osim u domenu fizičkog ograničenja gde je u grupi perkutane intervencije iznosio  $50.7 \pm 23.6$  a u OMT grupi  $61.3 \pm 24.2$ ,  $p=0.03$ . Na kraju perioda praćenja bolesnici u grupi perkutane revaskularizacije imali su manje fizičkog ograničenja ( $p=0.014$ ), manju frekventnost angine ( $p=0.006$ ), bolji kvalitet života ( $p=0.001$ ), veće zadovoljstvo primenjenim lečenjem ( $p=0.003$ ), kao i granično bolju stabilnost angine ( $p=0.046$ ) u poređenju sa bolesnicima u grupi optimalne medikamentne terapije. Utvrđeno je da je samo "pripadnost grupi" nezavisno povezana sa promenama u svih 5 domena SAQ. U grupi perkutane rekanalizacije postojala je statistički značajna razlika za svih 5 domena između početnih vrednosti i vrednosti na kraju perioda praćenja dok u grupi optimalne medikamentne terapije nije postojala statistički

značajna razlika za svih 5 domena SAQ na početku studije i na kraju perioda praćenja. Isti broj bolesnika je analiziran i za sekundarni završni cilj. U grupi perkutane rekanalizacije jedan bolesnik podvrgnut je hirurškoj revaskularizaciji tokom perioda praćenja dok su u grupi optimalne medikamentne terapije registrovane dve revaskularizacije zbog pogoršanja anginoznih tegoba, uprkos maksimalnoj antianginalnoj terapiji. Nije bilo prijavljenih infarkta miokarda, smrti niti stent tromboza u obe posmatrane grupe tokom perioda praćenja. Takođe nije bilo statistički značajnog poboljšanja u ejectionoj frakciji leve srčane komore tokom perioda praćenja u obe grupe.

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

Sve tri, do sada publikovane, randomizovane studije (Henriques i sar. 2016.god, Werner i sar, 2018; i Lee i sar. 2019.god), kao i rezultati registara (Brilakis i sar. 2015.god, Sapontis i sar. 2017.god) i metaanaliza (Joyal i sar. 2010.god, Christakopoulou i sar. 2015.god, Gao i sar. 2017.god), imaju sličnu starosnu distribuciju kao i ovo istraživanje (prosečne godine starosti u istraživanju na uključenih 100 bolesnika iznosila je  $62 \pm 6$  godina, u grupi bolesnika lečenih perkutanom revaskularizacijom  $61 \pm 5$  god, dok u grupi bolesnika lečenih optimalnom medikamentnom terapijom  $63 \pm 5$  godina). Distribucija po polu registara, metaanaliza kao i randomizovanih prospektivnih studija je u potpunoj saglasnosti sa rezultatima ovog istraživanja (od ukupnog broja uključenih bolesnika 82% su bili muškarci, u grupi bolesnika lečenih perkutanom rekanalizacijom 76% muškaraca, dok u grupi bolesnika lečenih optimalnom medikamentnoj terapiji 88% muškaraca). Najčešći faktor rizika u ovoj studiji u obe grupe bila je hipertenzija sa jednakom zastupljenošću od 86%. Nakon toga je sledila hiperlipidemija sa zastupljenošću od 70% bolesnika u grupi bolesnika sa optimalnom medikamentnoj terapiji odnosno 72% u grupi bolesnika sa perkutanom rekanalizacijom. Sledeći najčešći faktor je nasledna sklonost ka koronarnoj bolesti 46% u grupi bolesnika sa optimalnom medikamentnom terapijom odnosno 48% u grupi bolesnika lečenih perkutanom rekanalizacijom. Zatim sledi pušenje (28%), insulin nezavisni dijabetes mellitus (24) i insulin zavisni dijabetes mellitus (12%) u grupi bolesnika sa optimalnom medikamentnom terapijom odnosno istim redosled u grupi bolesnika lečenih perkutanom rekanalizacijom (32%, 20% i 8%). Slično ovom istraživanju redosled zastupljenosti faktora rizika je i u metaanalizi Christakopoulou i saradnika iz 2015.god. U randomizovanoj studiji Wenera i sar. najzastupljeniji faktor rizika bila je hiperlipidemija a zatim hipertenzija, dok je ostali redosled kao u ovom istraživanju. U studiji Lee i saradnika bio je veoma sličan redosled kao u ovom istraživanju dok u trećoj randomizovanoj studiji najzastupljeniji faktor rizika bilo je pušenje

(a nakon toga pozitivna porodična anamneza, hipertenzija, hiperlipidemija i na kraju dijabetes mellitus). Distribucija hroničnih totalnih okuzija u koronarnim arterijama kao i angiografski parametri (vizuelno procenjeni dijametar hronično okludiranog krvnog suda, vizuelno procenjena dužina okluzije, prisustvo interventnih kolaterala, levkasto konturisana proksimalna kapa okluzije) i skorovi (J CTO skor, EuroScore II i Syntax skor) u populaciji ovog istraživanja su u potpunoj saglasnosti sa ranije objavljenim rezultatima. Sagledavši publikovane randomizovane studije, metaanalize i registre dolazimo do zaključka da se pojedine proceduralne karakteristike među sobom razlikuju. S obzirom na činjenicu da se rekanalizacije CTO smatraju veoma kompleksnim i zahtevnim procedurama i da je iskustvo operatora jedan od ključnih faktora, svesni smo ovih manjih proceduralnih razlika među publikovanim studijama.

Primarni završni cilj koje je imalo ovo istraživanje analizirano je u još dve randomizovane kliničke studije. Werner i sar. su pokazali da postoji statistički značajno poboljšanje u dva parametra Sijetl angina upitnika (kvalitet života i učestalost angine) u grupi bolesnika lečenih perkutanom rekanalizacijom nakon perioda praćenja što je u potpunoj saglasnosti sa našom studijom, gde smo imali pobošljanje u svih pet domena upitnika. Nasuprot ovim rezultatima, u publikovanoj randomizovanoj studiji Lee i sar. nije pokazana značajna razlika niti u jednom od pet domena Sijetl angina upitnika. Ovo se veoma jednostavno može objasniti potpuno različitim dizajnom u odnosu na prethodne dve pomenute studije. Naime, 77% bolesnika u studiji Lee i sar. imali su višesudovnu koronarnu bolest a lezije koje nisu hronične okluzije su lečene nakon randomizacije i osnovne procene. Zbog svega ovoga, 70% bolesnika u grupi bolesnika lečenih optimalnom medikamentnom terapijom lečeni su prvo perkutanom koronarnom intervencijom lezija koje nisu hronične okluzije što objašnjava značajno poboljšanje kvaliteta života čak i u ovoj grupi. Publikovani registar Sapontisa i sar. jasno je pokazao značajno poboljšanje u zdravstvenom statusu procenjenom sa Sijetl angina upitnikom jedan mesec nakon uspešne rekanalizacije hronične totalne okluzije. Takođe, do sada publikovane opservacione studije ukazuju na to da uspešna rekanalizacija hronične totalne okluzije značajno doprinosi poboljšanju kvaliteta života.

Veoma niska učestalost glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja tokom perioda praćenja i niska učestalost periproceduralnih komplikacija (0%) može govoriti u prilog visoke efikasnosti perkutanih rekanalizacija hroničnih okluzija kao i veoma dobrog sigurnosnog profila. U poređenju sa drugim radnomizovanim studijama, u studiji Wenera i sar. ukupan numerički odnos glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja bio je u korist bolesnika koji

su lečeni samo optimalnom medikamentnom terapijom (9 vs. 13,  $p=0.55$ ). To govori u prilog činjenici da kompleksne procedure ipak doprinose većoj učestalosti glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja tokom perioda praćenja. U studiji Lee i sar. nije bilo razlike između dve grupe bolesnika u pogledu smrti bilo kog uzroka, infarkta miokarda, šloga, revaskularizacije ili bilo kog drugog sekundarnog završnog cilja studije. U dve randomizovane studije (Henriques i sar. 2016.god, Mashayekhi i sar. 2018.god) su analizirane funkcije leve srčane komore kod bolesnika sa hroničnom okluzijom pre i nakon perkutane revaskularizacije hronično okludirane koronarne arterije. Nije bilo poboljšanja u ejskcionoj frakciji leve srčane komore ili end-dijastolnog volumena leve srčane komore merenih magnetnom rezonancom. Ovi rezultati su u potpunoj saglasnosti sa ovim istraživanjem, s tim što se mora naglasiti da se procena funkcije leve srčane komore u ovom slučaju radila ehokardiografskom analizom po Simpsonovoj metodi.

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

*S. Stojkovic, S. Juricic, M. Dobric, M. A. Nedeljkovic, V. Vukcevic, D. Orlic, G. Stankovic, M. Tomasevic, S. Aleksandric, M. Dikic, M. Tesic, Z. Mehmedbegovic, N. Boskovic, M. Zivkovic, V. Dedovic, D. Milasinovic, M. Ostojic, B. Beleslin. **Improved Propensity-Score Matched Long Term Clinical Outcomes in Patients with Successful Percutaneous Coronary Interventions of Coronary Chronic Total Occlusion.** Int Heart J. 2018 Jul 31;59(4):719-726.*

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada i direktno se odnose na postavljene ciljeve doktorske disertacije. Doktorska disertacija „**Procena kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnom totalnom okluzijom koronarne arterije: randomizovano poređenje optimalne medikamentne terapije i perkutane revaskularizacije hronične totalne okluzije**“ dr Stefana Juričića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja uspešne rekanalizacije hronično okludirane koronarne arterija na poboljšanje kvaliteta života u svih 5 domena Sijetl angina upitnika. Potencijalni benefit rekanalizacije hronično okludiranog koronarnog krvnog suda je bio kontraverzan, s obzirom na mali broj randomizovanih kliničkih studija. U trenutku dizajniranja i početka ove disertacije nije objavljena niti jedna randomizovana studija koja je poredila perkutanu rekanalizaciju hronične okluzije sa optimalnom medikamentnom terapijom. Ovo je razlog zašto je poboljšanje kvaliteta života

jedna od najvažnijih indikacija za revaskularizaciju hroničnih totalnih okluzija kod elektivnih pacijenata. Ovde je pokazano da postoji značajno poboljšanje kvaliteta života kod bolesnika sa jednom hroničnom okluzijom na epikardijalnom krvnom sudu u korist grupe bolesnika lečenih perkutanom rekanalizacijom. S obzirom na veoma nisku stopu neželjenih kardiovaskularnih događaja, bez srčane smrti i infarkta miokarda uz visoku efikasnost rekanalizacije hroničnih totalnih okluzija možemo veoma pozitivno zaključiti o bezbednosti i opravdanosti ovih procedura.

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 Stefana Juričića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 16.07.2020. god

Članovi Komisije:

Prof. dr Milan A. Nedeljković

---

Prof. dr Branko Beleslin

---

Prof. dr Miloje Tomašević

---

Mentor:

Prof. dr Siniša Stojković

---