

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.11.2020. godine, broj 9700/11-MD, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Ispitivanje karakteristika mikrocirkulacije miokarda kod bolesnika sa različitim patomorfološkim supstratima pre i nakon otvaranja hronične totalne okluzije koronarne arterije“**

kandidata dr Milana Dobrića, zaposlenog u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Emeritus Prof. dr Miodrag Ostojić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branko Beleslin, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Siniša Stojković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Zoran Perišić, profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

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 Milana Dobrića napisana je na ukupno 77 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 24 tabele, četiri grafikona i tri slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je data definicija hronične totalne okluzije (CTO) koronarne arterije, pregled učestalosti ovih lezija među različitim kategorijama bolesnika sa koronarnom bolešću srca, kao i analiza dosadašnje uspešnosti procedura perkutane rekanalizacije. Navedene su savremene preporuke za lečenje hroničnih totalnih okluzija, uz poseban osvrt na izbor

strategije perkutanog lečenja bolesnika sa ovim lezijama i izbor koronarnih stentova prilikom izvođenja procedura revaskularizacije.

Takođe, prikazana su dosadašnja saznanja vezana za trajanje dvojne antitrombocitne terapije kod ove kompleksne grupe koronarnih bolesnika, kao i značaj ehokardiografskog pregleda pacijenata pre planiranja rekanalizacije CTO. Detaljno su predstavljene dosadašnje publikovane opservacione i randomizovane kliničke studije kojima se procenjivala uspešnost perkutanog lečenja CTO koronarnih arterija. Predstavljen je značaj kolateralne cirkulacije kod ovih bolesnika, pregled funkcionalnih parametara koji se mogu koristiti za procenu kolateralne cirkulacije i uspešnosti rekanalizacije hronične totalne okluzije, kao i mogućnosti korišćenja ovih parametara u proceni hemodinamskih i funkcionalnih posledica nakon perkutane rekanalizacije.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja veličine, smera i vremenske dinamike promena funkcionalnih parametara mikrocirkulacije u koronarnoj arteriji koja je donor kolateralnih krvnih sudova nakon uspešnog otvaranja koronarne CTO. Takođe, kao ciljevi rada navedeni su utvrđivanje mikrocirkulatornih parametara rekanalisane arterije, faktora od kojih zavisi promena hemodinamskih parametara u arteriji koja je donor kolaterala, utvrđivanje povezanosti funkcionalnih parametara mikrocirkulacije sa ishemijom, vijabilnošću i funkcijom leve srčane komore, povezanosti funkcionalnih parametara mikrocirkulacije sa kvalitetom života bolesnika, kao i stopa proceduralne uspešnosti, i vrste i učestalosti periproceduralnih komplikacija prilikom revaskularizacije hroničnih totalnih okluzija.

U poglavlju **metode** navedeno je da se radi o prospektivnoj, opservacionoj, deskriptivnoj studiji po tipu studije slučajeva, koja je sprovedena u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje i isključenje ispitanika iz studije, svi testovi i merenja koji su urađeni pre kateterizacije srca, tokom kateterizacije i u periodu nakon kateterizacije srca (posle 24h i nakon šest meseci od intervencije). Istraživanje je odobreno od Stručnog kolegijuma Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, kao i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Protokol studije je javno dostupan na internet portalu *ClinicalTrials.gov* pod brojem NCT04060615. Svi testovi i procedure koje su rađene u studiji su detaljno opisane.

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 141 reference.

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

Na uzorku od 31 bolesnika sa hroničnom totalnom okluzijom koronarnih arterija i vijabilnim miokardom u području vaskularizacije hronično okludirane arterije perkutano lečenje je bilo uspešno kod 28 pacijenata. Neinvazivnim merenjem koronarne rezerve protoka (CFVR) putem *2D Doppler* ehokardiografije nakon 24h od uspešne rekanalizacije hronične totalne okluzije uočen je značajan porast ovog funkcionalnog parametra u arteriji koja je bila donor kolaterala u odnosu na vrednosti pre perkutane koronarne intervencije (PCI). Daljim praćenjem CFVR nakon šest meseci od intervencije nije uočena značajna promena u odnosu na vrednosti izmerene 24h posle PCI. Prosečna maksimalna bazalna brzina protoka krvi u donorskoj arteriji nakon 24h posle PCI bila je značajno niža u odnosu na vrednosti pre rekanalizacije hronične totalne okluzije, uz nepromenjene vrednosti posle 6 meseci od PCI. Srednja vrednost maksimalne hiperemijske brzine protoka u donorskoj arteriji nije se značajno razlikovala pre PCI, 24h i 6 meseci posle PCI. Neinvazivna procena protoka rekanalisane arterije pokazala je slične vrednosti CFVR nakon 24h i posle šest meseci od PCI. Uočena je inverzna korelacija između promena u CFVR donorske arterije 24h posle PCI u odnosu na vrednosti pre PCI sa vrednostima ejeckione frakcije leve komore merene gated SPECT MPI. Nije registrovana korelacija promene CFVR sa vrednostima skora pokretljivosti zidova leve komore na transtorakalnoj ehokardiografiji, niti sa rezultatom inicijalnog stresehokardiografskog testa, polom pacijenta, pušačkim statusom, postojanjem dislipidemije, diabetes mellitus-a, ili prethodnog infarkta miokarda.

Postojala je značajna razlika između muškaraca i žena u promeni CFVR rekanalisane arterije nakon 6 meseci od PCI u odnosu na 24h od rekanalizacije, koja je kod žena pokazivala smanjenje, a kod muškaraca povećanje u posmatranom vremenskom intervalu. Promena ovog parametra nije bila značajno povezana sa ostalim demografskim i kliničkim karakteristikama bolesnika.

Promena kvaliteta života bolesnika procenjivala se pomoću Sijetl angina upitnika (SAQ) 6 meseci nakon rekanalizacije hronične totalne okluzije u odnosu na vrednosti pre PCI.

Ispitanici su nakon uspešne rekanalizacije hronične totalne okluzije navodili značajno poboljšanje u 4 od 5 domena SAQ upitnika, odnosno poboljšanje ograničenja fizičke aktivnosti, poboljšanje učestalosti napada angine pektoris, veće zadovoljstvo lečenjem i bolju percepciju bolesti. Promena u stabilnosti angine pektoris imala je graničnu statističku značajnost. Nije uočena značajna korelacija promene CFVR donorske arterije (nakon 6 meseci u poređenju sa vrednostima pre PCI) u odnosu na promene pojedinačnih domena kvaliteta života procenjenih SAQ upitnikom u istom vremenskom periodu.

U perioperacionalnom toku praćena je pojava mogućih komplikacija procedure. Kod jednog bolesnika je, tokom pokušaja rekanalizacije hronične totalne okluzije retrogradnim putem, došlo do perforacije epikardnog kolateralnog krvnog suda, što je bilo praćeno pojavom lokalizovanog intraperikardnog hematoma, koji nije doveo do hemodinamske nestabilnosti bolesnika, i koji se naknadno spontano resorbovao. Tokom kliničkog praćenja ispitivanih bolesnika (posle 1, 6 i 12 meseci od rekanalizacije hronične totalne okluzije) nije zabeležena pojava neželjenih kardiovaskularnih događaja (odnosno kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i svih revaskularizacija miokarda).

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

Ovo je jedno od prvih sprovedenih istraživanja kod bolesnika sa PCI hronične totalne okluzije koronarne arterije gde je ispitivana CFVR arterije koja je donor kolaterala kao i rekanalisane hronično okludirane arterije pomoću 2D *Doppler* ehokardiografije. Jedini do sada publikovani rad sa donekle sličnom metodologijom objavili su Baykan i sar. (2015) koji su ispitivali promene CFVR samo u donorskoj arteriji nakon 3 meseca od rekanalizacije hronične totalne okluzije u odnosu na vrednosti CFVR pre PCI i 24h nakon PCI. U istraživanju Baykan i sar. (2015) uočene su značajno niže vrednosti CFVR u odnosu na ispitanike iz ove doktorske disertacije, jer je kod skoro svih bolesnika vrednost CFVR bila  $<2,0$ . Vrednosti CFVR su ostale slične posle 24h, ali je posle 3 meseca registrovan porast ovog parametra. U našem ispitivanju uočen je značajan porast CFVR donorske arterije u poređenju sa vrednostima pre PCI dosta ranije, čak nakon 24h od rekanalizacije hronične totalne okluzije, a njegova vrednost je ostala na sličnom nivou i nakon 6 meseci. Uočene razlike u vrednostima i vremenskim promenama CFVR mogu se dobrim delom objasniti različitom populacijom ispitanika koji su imali različite faktore rizika, prethodni infarkt miokarda ili stenozu u slivu koronarne arterije koja je donor kolaterala. Važan rezultat ove doktorske disertacije predstavlja analiza maksimalne bazalne brzine protoka krvi i maksimalne hiperemijske brzine

protoka krvi kod pacijenata. Uočeno je da se u bazalnim uslovima jedna sedmina ukupnog protoka u donorskoj arteriji usmerava kolateralnim krvnim sudovima ka teritoriji okludirane arterije, a da je doprinos hiperemijskog kolateralnog protoka kolateralnoj cirkulaciji u našoj populaciji bio praktično zanemarljiv. Imajući u vidu da nisu svi uključeni ispitanici imali inducibilnu ishemiju na stresehokardiografskom testu, dobijeni hemodinamski rezultati potvrđuju dobro poznati koncept tzv. „ishemijske kaskade“ (*Nesto i sar.*, 1987), odnosno da su promene u protoku krvi (tzv. nesklad potrebe i potrošnje) prvi događaj kojim ova kaskada započinje, a za kojim tek kasnije slede pojava dijastolne disfunkcije, pojava regionalnih ispada u kinetici leve komore, elektrokardiografske promene, i konačno anginozni bol. Ovim istraživanjem su upravo detektovani najraniji cirkulatorni fenomeni u “ishemijskoj kaskadi” koji su potreban, ali ne i dovoljan uslov za nastanak ishemije miokarda.

Ranija istraživanja koja su ispitivala hemodinamske posledice rekanalizacije hronične totalne okluzije su uglavnom koristila određivanje parametara cirkulacije zasnovanim na pritiscima, poput frakcionalne rezerve protoka (FFR). Tako se pokazalo da kolaterale dopremaju oko 50% antegradnog protoka koji se uspostavlja nakon rekanalizacije hronične totalne okluzije (*Werner i sar.*, 2003). Nekoliko kliničkih studija je uočilo povećanje vrednosti FFR donorske arterije nakon uspešne rekanalizacije hronično okludirane arterije, koje je u pojedinim slučajevima dovelo do povećanja FFR koji je inicijalno bio  $<0,80$  na funkcionalno neznačajne vrednosti kod kojih nije indikovana revaskularizacije (*Werner i sar.*, 2000; *Zimarino i sar.*, 2006; *Sachdeva i Iqbal i sar.*, 2010; *Melikian i sar.*, 2009; *Kurisu i sar.*, 2011; *Matsuo i Kawase*, 2013).

Prethodna ispitivanja pokazala su da je uspešna revaskularizacija hronične totalne okluzije povezana sa poboljšanjem kvaliteta života (*Werner i sar.*, 2018; *Juricic i sar.*, 2020; *Wijeyesundera i sar.*, 2014; *Safley i sar.*, 2014), što je potvrđeno i u ovom istraživanju. Rezultati EUROCTO registra sa skoro 400 bolesnika sa hroničnom totalnom okluzijom koronarne arterije zabeležili su značajno veće poboljšanje u učestalosti angine, kvalitetu života i ograničenju fizičke aktivnosti perkutano lečenih pacijenata u poređenju sa grupom na medikamentnoj terapiji. Pored toga, značajno veći broj pacijenata iz PCI-grupe je bio u potpunosti bez anginoznih tegoba u poređenju sa konzervativno lečenim bolesnicima. Analiza ispitanika iz ove doktorske disertacije pokazala je poboljšanje ograničenja fizičke aktivnosti, poboljšanje učestalosti napada angine pektoris, veće zadovoljstvo lečenjem i bolju percepciju bolesti, što se slaže sa dosadašnjim literaturnim podacima.

Stopa uspešnosti u izvođenju PCI hronične totalne okluzije presudno zavisi od iskustva interventnog kardiologa, pa se smatra da doktori koji imaju ukupno iskustvo od preko 300 intervencija i koji uspevaju da izvedu godišnje najmanje 50 ovih intervencija, mogu imati stopu uspešnosti veću od 85% (*Galassi i sar.*, 2011). U našoj grupi ispitanika, intervencija je uspešno urađena kod 28 od 31 uključenih bolesnika (90,3%), što u potpunosti odgovara navedenim podacima. Porast stope uspešnosti rekanalizacije hronične totalne okluzije koji je opisan u poslednjoj deceniji bio je posledica stečenog iskustva interventnih kardiologa, a istovremeno je bio praćen i smanjenjem učestalosti stope velikih komplikacija, koji je trenutno oko 2% u najvećim objavljenim serijama, i vrlo je blizu stopi komplikacija kod intervencija na neokludiranim koronarnim arterijama (*Galassi i sar.*, 2019).

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

*Milan Dobric, Branko Beleslin, Milorad Tesic, Ana Djordjevic Dikic, Sinisa Stojkovic, Vojislav Giga, Miloje Tomasevic, Ivana Jovanovic, Olga Petrovic, Jelena Rakocevic, Nikola Boskovic, Dragana Sobic Saranovic, Goran Stankovic, Vladan Vukcevic, Dejan Orlic, Dragan Simic, Milan A. Nedeljkovic, Srdjan Aleksandric, Stefan Juricic, Miodrag Ostojic. **Prompt and consistent improvement of coronary flow velocity reserve following successful recanalization of the coronary chronic total occlusion in patients with viable myocardium.** Cardiovascular Ultrasound 2020;18:29.*

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

Doktorska disertacija „*Ispitivanje karakteristika mikrocirkulacije miokarda kod bolesnika sa različitim patomorfološkim supstratima pre i nakon otvaranja hronične totalne okluzije koronarne arterije*“ dr Milana Dobrića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja rekanalizacije hronične totalne okluzije koronarne arterije na neposredne i dugoročne hemodinamske parametre arterije koja je donor kolaterala, arterije koja nije donor kolaterala i rekanalisane arterije, kao i faktora koji su povezani sa ovim parametrima. Posebno treba naglasiti i uticaj perkutane rekanalizacije hronične totalne okluzije koronarne arterije na promenu kvaliteta života ispitanika u periodu od 6 meseci nakon koronarne intervencije. Ovo je jedno od prvih istraživanja gde se za procenu hemodinamskih karakteristika koristio CFVR kao parametar koronarnog protoka krvi i mikrovaskularne funkcije, koji je neinvazivno meren visoko reproducibilnom metodom - 2D *Doppler* ehokardiografijom.

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 Milana Dobrića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.11.2020. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Branko Beleslin

---

Prof. dr Siniša Stojković

---

Prof. dr Zoran Perišić

---

Mentor:

Emeritus prof. dr Miodrag Ostojić

---