

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 14.04.2014. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „Analiza primene reperfuzione terapije u odnosu na procenjeni stepen rizika bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta u Srbiji“, kandidata dr Gordane Krljanac, odre ena je komisija u sastavu:

1. Prof.dr Mihajlo Mati - Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Doc.dr Predrag Mitrovi - Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof.dr Gordana Pani - Institut za kardiovaskularne bolesti Sremska Kamenica, Medicinski fakultet Novi Sad

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Zorana Vasiljevi Pokraj i .

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Analiza primene reperfuzione terapije u odnosu na procenjeni stepen rizika bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta u Srbiji“ sadrži sedam poglavlja: Uvod, Cilj rada, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci i Literatura. Disertacija je napisana na 204 strana, na kojima je prikazana 121 tabela i 95 grafikona. U poslednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 120 navoda.

UVOD se sastoji iz šest delova. U prvom delu uvoda kandidat opisuje etiopatogenezu nastanka infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI), u skladu sa važećim preporukama daje pregled mogućih terapija u STEMI infarktu, indikacije za primenu reperfuzione terapije (RT) koja je najefikasnija ako se primeni u što kraćem vremenskom roku od započinjanja simptoma bolesnika. Opisuje se povezanost vremena koje protekne do primene reperfuzione terapije i veličina nekroze miokarda, odnosno njegova snižena funkcija i samim tim loša prognoza bolesnika u kasnijem toku bolesti. Definisani su periodi vremena koje protekne od početka simptoma do primene reperfuzione terapije i podeljeni na: vreme od početka simptoma do prvog medicinskog kontakta, vreme do postavljanja dijagnoze i vreme do primene reperfuzione terapije. Vreme od početka simptoma do primene terapije zavisi od subjektivnih i objektivnih faktora koji su opisani u istom poglavlju. U drugom i trećem poglavlju se opisuju dva oblika reperfuzione terapije i prednost primarne perkutane koronarne intervencije (p-PCI) u odnosu na fibrinolitičku terapiju (FT). Prednost p-PCI je prikazana kroz pregled rezultata dosadašnjih studija u poslednjih deset godina i istaknuta je činjenica da tu prednost ne treba bazirati samo na vremenu koje bi proteklo od početka simptoma do primene jedne ili druge reperfuzione terapije, već je treba posmatrati za svakog bolesnika posebno i u obzir uzeti faktore, kao godine starosti, pol, lokalizaciju infarkta miokarda, faktore rizika za koronarnu bolest, prethodnu koronarnu bolest, komorbiditete i dr. U četvrtom poglavlju je opisan značaj prikupljanja i evaluacije podataka iz nacionalnih i internacionalnih registara za akutni koronarni sindrom na osnovu kojih se daje mogućnost sveobuhvatnije analize svih važnih faktora: demografskih, kliničkih karakteristika bolesnika, primena terapije, klinički tok bolesti i mortalitet u mnogo heterogenijoj populaciji nego što su to randomizovane, kontrolisane studije. Istaknuto je da u najvećim registrima za akutni koronarni sindrom koji su se bavili analizom mortaliteta od akutnog koronarnog sindroma postoje velike razlike između zemalja Evrope što je u direktnoj zavisnosti od ekonomskog razvoja određene zemlje, odnosno organizacije medicinske službe. Najveći broj podataka do sada su dali prvi i drugi Evropski registar za akutni koronarni sindrom (EHS-ACS-I i II), nacionalni registar za infarkt miokarda u Americi (NMRI), internacionalni GRACE registar. Veliki registri zapadnoevropskih zemalja su u svojim podacima prikazali značajno veći i procenat reperfuzione terapije u odnosu na istoimeno-evropske i manje razvijene zemlje. U Srbiji se

sa prikupljanjem podataka zapo čelo 2002.god. kada je napravljen nacionalni hospitalni registar za akutni koronarni sindrom (HORAKS). U petom i šestom poglavlju je dat pregled koronarnih jedinica u Srbiji i PCI centara u periodu obuhvaćenom analizom.

CILJEVI RADA su jasno definisani i obuhvataju analizu primene reperfuzione terapije (RT) u Srbiji. Navedena se četiri cilja doktorske teze: 1. da se utvrdi povezanost procenjenog stepena rizika sa odlukom o primeni reperfuzione terapije; 2. uticaj vremena proteklog od početka simptoma na odluku o primeni reperfuzione terapije; 3. efekat primene reperfuzione terapije na hospitalni tok u odnosu na procenjeni stepen rizika bolesnika; 4. uticaj stepena rizika bolesnika i vremena proteklog od početka simptoma na hospitalni tok u 3 posmatrane grupe bolesnika: grupi koja je išla na p-PCI, grupi sa primenom FT i grupi bez reperfuzione terapije.

MATERIJAL I METODE U ovom poglavlju detaljno su opisane sve metode koje su korišćene u radu. Kriterijum za uključivanje u studiju su konsekutivni bolesnici kod kojih su ispunjeni uslovi za postavljanje dijagnoze za akutni infarkt miokarda sa STEMI prema Evropskim preporukama. Podaci Hospitalnog registra za akutni koronarni sindrom Srbije za period 2007-2009. godine, predstavljaju izvor podataka u istraživanju. Tokom 3 posmatrane godine, u hospitalnim registrima za AKS, na teritoriji Srbije je lečeno 22424 bolesnika sa STEMI. Kao instrument istraživanja, podaci su prikupljeni pomoću posebno napravljenog, strukturiranog upitnika, usvojenog od strane Ekspertskog tima za AKS. Upitnik se sastoji iz nekoliko blokova obeležja posmatranja: 1) podaci o zdravstvenoj ustanovi koja prijavljuje osobu sa dijagnozom AKS, kao i način transporta do te medicinske ustanove, 2) socijalno-demografski podaci (pol, starost, materin broj, stepen obrazovanja, zanimanje...), 3) anamnestički podaci o faktorima rizika (hipertenzija, gojaznost, dijabetes, hiperlipoproteinemija, fizička aktivnost, stres), 4) anamnestički podaci o prethodnim bolestima srca i krvnih sudova, 5) anamnestički podaci o prethodnim drugim bolestima, 6) podaci o dijagnozi AKS pri prijemu u medicinsku ustanovu, 7) vrednosti laboratorijskih analiza pri prijemu, 8) terapija tokom hospitalizacije (reperfuziona terapija, urgentna revaskularizacija miokarda aortokoronarnim bajpasom kao i druga standardna terapija u STEMI), 9) komplikacije tokom hospitalizacije (SI po Killipovoj klasifikaciji, reinfarkt,

postinfarktna angina, potreba za kardiopulmonalnom reanimacijom, mehaničke komplikacije, poremećaji ritma i sprovođenja) i 10) smrtni ishod bolesti tokom hospitalizacije.

Stepen rizika bolesnika se definisao na osnovu demografskih parametara (godine starosti, pol), kliničke prezentacije (srčana insuficijencija, prednja lokalizacija infarkta), komorbiditeta (dijabetes, bubrežna slabost, prethodni cerebrovaskularni insult-CVI, prethodne koronarne bolesti (angina pectoris, infarkt ili revaskularizacija miokarda). Za grupu bolesnika koje su u PCI centru koji radi 24h/7 dana se izračunavao TIMI rizik skor koji je prethodno objašnjen prema aktuelnim referencama. Za svakog bolesnika se beležilo vreme koje protekne od početka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu. Bolesnici su podeljeni u 3 grupe prema načinu lečenja: grupa koja je išla na p-PCI, grupa koja je imala FT i grupa bez reperfuzione terapije.

Rezultati su analizirani u statističkom programu SPSS (IBM SPSS version 21). U radu su se koristile metode deskriptivne i analitičke statistike. Prognostički značaj ispitivanih faktora koji utiču na pojavu intrahospitalnih kardiovaskularnih događaja su se analizirali univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresionom analizom. Korišćeni su linearni modeli. Pod statističkom značajnošću u podrazumevala se vrednost verovatnoće <0.05 . Definirani su se podskupovi podataka u okviru kojih su određene varijable bile kompletno popunjene. U analizu su uzeti u obzir bolesnici koji su imali kompletne podatke. Ovakva analiza je primenjena u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi. Multipla stepena analiza logističkom regresijom-Backward analiza se primenjivala da proceni značajnost prediktora koji određuju izbor ili ne reperfuzione terapije i prediktora koji određuju vrstu reperfuzione terapije (FT ili p-PCI), kao i za prediktore intrahospitalnog mortaliteta u sve tri terapijske grupe. Ovom analizom su dobijeni modeli iz kojih su isključene varijable sa niskom tačnošću u predikciji. Dobijeni modeli su imali značajnu prediktivnu vrednost procenjenu ROC analizom, a tačnost predikcije i značajnost analize je testirana Hosmer-Lemeshowim testom.

REZULTATI su prikazani u 10 poglavlja, u vidu 121 tabele i 95 grafikona uz priložni tekst, koji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezo svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je izneo

svoje zaključke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije i opisao sličnosti i razlike u odnosu na rezultate drugih autora koji imaju isti naučni interes. Značajan doprinos predstavlja pregled primene reperfuzione terapije na teritoriji cele Srbije, zemlje u tranziciji što do sada nije na ovakav, sveobuhvatan način analizirano. Na osnovu toga bi se mogla unaprediti organizacija medicinske službe i primena reperfuzione terapije u STEMI infarktu u skladu sa važećim preporukama.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najvažniji zaključci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedeno je 120 bibliografskih jedinica iz stranih i domaćih publikacija, uključujući i publikacije kandidata koje su citirane vankuverskim stilom.

B. Opis postignutih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije su podeljeni u deset celina.

U prvom delu su opisane demografske karakteristike analiziranih bolesnika, date su prose ne godine starosti (63.6 ± 12.0), odnos muškog i ženskog pola je bio 65/35%. Pokazano je da su žene bile značajno starije u svim starosnim kategorijama, nižeg stepena obrazovanja i u manjem % su lečene u PCI centrima, već su dolazile službom hitne pomoći i stizale su kasnije do medicinske ustanove od početka simptoma.

U drugoj celini su prikazani faktori rizika, komorbiditeti i prethodna koronarna bolest. Hipertenzija je zastupljena u najvećem procentu (67.7%), od komorbiditeta se izdvajao dijabetes u 25.2%. Kod žena su skoro svi komorbiditeti bili zastupljeni u većem procentu: CVI, periferna vaskularna bolest, bubrežna slabost, bolesti štitne žlezde i anemija i dijabetes, osim bolesti pluća koje su već zastupljene kod muškog pola. Nije bilo razlike u zastupljenosti komorbiditeta ni zastupljenosti prethodne koronarne bolesti u posmatranom periodu, osim u učestalosti prethodne PCI, koja je u najvećem procentu bila zastupljena 2009. godine, a u značajno manjem u prethodne dve godine.

U trećoj celini su opisane kliničke karakteristike bolesnika. U celoj populaciji infarkt prednje lokalizacije (43.5%) je zastupljen u manjem % u odnosu na infarkt donjeg zida. Atipične tegobe je imalo 7.7% bolesnika. srčani zastoj i kardiopulmonalna reanimacija je bila prisutna u 12.1% bolesnika, od kojih je čak 71.6% dovelo do smrtnog ishoda. Prosečno vreme od početka simptoma do dolaska do medicinske ustanove je bilo 600 minuta, medijana 180 minuta. Akutnu srčanu insuficijenciju, koja je registrovana pri prijemu i/ili se razvila tokom hospitalizacije, je imalo 33.0% bolesnika. U najvećem % je bila zastupljena srčana insuficijencija Killip II klase (21.1%), u manjem % Killip III (6.4%) i Killip IV klase (5.5%). Žene su u većem procentu imale akutnu srčanu insuficijenciju svih stepena po Killip-u.

U četvrtoj celini je analizirana primena reperfuzione i standardne terapije. Procenat bolesnika koji su lečeni reperfuzionom terapijom ili FT ili p-PCI je bio ukupno 55.4%. FT je lečeno 5132 bolesnika (33.4%), a p-PCI 3370 bolesnika (21.9%). Reperfuzionom terapijom nije lečeno 6852 bolesnika (44.6%). Od 2007-2009. godine primena reperfuzione terapije je u porastu od 51.1% do 52.1%. Taj porast je na račun

primarne PCI koja je 2007 godine bila zastupljena u 17.2%, da bi 2009.god. procenat primenjene p-PCI porastao na 22%. Za razliku od primarne PCI, primena FT postepeno opada od 33.9 na 30.1%. Primena nisko-molekularnog heparina, statina, a naro ito klopido grela zna ajno raste. Primena ACE inhibitora, beta blokatora je bez zna ajne promene.

U petoj celini su prikazane karakteristike bolesnika prema na inu le enja. Bolesnici koji nisu le eni RT su zna ajno stariji, u odnosu na bolesnike le ene FT i p-PCI. Obzirom da su u grupi le enoj p-PCI u odnosu na druge terapijske grupe u našem registru bili mla i i manje rizi ni bolesnici, postavilo se pitanje da li su se bolesnici tri terapijske grupe obzirom na stepen procenjenog rizika mogli porediti. Iz tog razloga su se posebno analizirali i drugi faktori koji pored reperfuzione terapije mogu uticati na intrahospitalni mortalitet i tok bolesti. Demografske karakteristike (pol, godine starosti), ali i prethodna koronarna bolest (angina pektoris, infarkt miokarda, aortokoronarni bajpas, PCI), komorbiditeti (dijabetes mellitus, cerebrovaskularni insult, bubrežna slabost, anemija, prethodna periferna vaskularna bolest), lokalizacija infarkta i akutna sr ana insuficijencija (SI) (Killip II-IV), vreme koje protekne od po etka bola do dolaska u medicinsku ustanovu (kašnjenje pacijenta), ali i uslovi, odnosno tip ustanove gde se pacijent le i (PCI centar, Univerzitetski centar, dežuran kardiolog uvek na raspolaganju) kao i druga standardna terapija koja se primenjuje mogu biti od velikog zna aja.

Komorbiditeti, predhodni CVI, prethodna periferna vaskularna bolest, bubrežna slabost, anemija, i dijabetes su u zna ajno ve em procentu bili zastupljeni kod bolesnika koji nisu le eni RT. Ovi bolesnici su imali u zna ajno ve em % predhodnu koronarnu bolest, osim predhodnu PCI. 33.4% bolesnika koji su prethodno le eni PCI su preležali i infarkt miokarda. Bolesnici sa SI u zna ajno ve em procentu nisu le eni RT (40.6%). U p-PCI 21.1% bolesnika je imalo znake sr ane insuficijencije, dok je ve i procenat bio u grupi le enih FT (30.6%). Posmatraju i posebno stepene sr ane insuficijencije (SI) po Killip klasama, od le enih p-PCI 14.2% je imalo SI Killip klase II, samo 3% Killip klase III i 3.9% Killip klase IV. U grupi bez reperfuzione terapije je bilo zna ajno više bolesnika sa sr anim zastojem i kardiopulmonalnom reanimacijom. Bolesnici sa primarnom PCI su u zna ajno ve oj meri dobijali clopidogrel (96.2%) i

statine (92.5%), a grupa bez RT diuretike (50.8%). Analizom intrahospitalnog ishoda bolesti u grupi bez RT je bilo značajno više kombinovanog kardiovaskularnog događaja reinfarkt i/ili smrtni ishod. Procenat reinfarkta, kao i mortalitet posebno, u značajno većem % je nastao u grupi bez RT.

U šetoj celini su prikazane karakteristike bolesnika prema tipu ustanove gde su ležali. Sve ustanove su podeljene u tri kategorije: ustanove gde se ne radi PCI, PCI centar gde je primarna PCI moguća samo pre podne radnim danima i PCI centar koji radi p-PCI 24h/7 dana u nedelji. U PCI centru koji radi 24h/7 dana u nedelji su se ležali i značajno mlađji bolesnici. Bolesnici muškog pola su u najvećem procentu ležali u uvek otvorenom PCI centru. U ustanovi gde se ne radi PCI su u većem procentu ležali bolesnici sa nižim stepenom ili bez obrazovanja, kao i bolesnici sa atipičnim i bez simptoma. Vreme koje protekne od početka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu u minutima, tj. medijana je ista u sve tri kategorije ustanova. Primena reperfuzione i standardne terapije u zavisnosti od tipa ustanove gde su bolesnici ležali. Kao i što se očekuje najveći % ležalih p-PCI (56.7%) je bio u PCI centru otvorenom 24h/7 dana u nedelji, manji (25.1%) u PCI centru otvorenom samo pre podne. Najveći % bolesnika koji nisu dobili RT je ležao u ustanovi gde se ne radi PCI (52.4%). Nitrati, diuretici, niskomolekularni heparin dominiraju u najvećem % u ustanovi bez PCI, dok se clopidogrel, statini i beta blokatori u najvećoj meri daju u PCI centrima koji rade 24h/7 dana u nedelji. U podgrupi bolesnika iz jednog PCI centra koji radi 24h/7 dana nedeljno Klinički centar Srbije reperfuzionom terapijom je ukupno ležalo 1788 bolesnika, prosečna starost 59.8 ± 11.8 , medijan 59, IQR (52-69). U grupi ležalih p-PCI je bilo 1589 bolesnika, a u grupi ležalih FT 199 bolesnika.

U sedmoj celini je analizirana primena reperfuzione terapije prema stepenu procenjenog rizika bolesnika koji je predhodno definisan u metodima doktorske teze.

Postojala je značajna razlika u primeni reperfuzione terapije između bolesnika <65 godina i ≥65 godina. Više od polovine bolesnika starijih ≥65 godina, 56.2% nisu primili reperfuzionu terapiju, dok kod mlađjih <65 godina nije primenjena u 33.6%. Pacijenti <65 godina su u 27.4% ležali p-PCI i u 39% FT, a stariji ≥65 godina u 16.2% prema 27.6%. Postojala je značajna razlika u primeni reperfuzione terapije između muškog i ženskog pola, međjutim ova razlika je bila prisutna samo kod

starijih od 65 godina. Žene koje su starije od 65 godina nisu le ene reperfuzionom terapijom u 59.8% slučajeva, dok je primarnom PCI terapijom le eno 13.8% žena, a FT 26.4%. Muškarci stariji od 65 godina nisu le eni RT u 53.3%, le eni su primarnom PCI u 18.1%. Uporedivanjem primene dva oblika reperfuzione terapije FT ili p-PCI, kod <65 godina bolesnici oba pola dobijali su reperfuzionu terapiju u visokom procentu i nije bilo razlike u vrsti reperfuzione terapije između polova. Za razliku od mlađih, kod starijih >65 godina značajno je bila više zastupljena FT u odnosu na p-PCI i postojala je razlika između polova. Pri primeni RT nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na lokalizaciju infarkta miokarda. Bolesnici sa prethodnom anginom pektoris su dobijali reperfuzionu terapiju u statistički značajno manjem procentu, bolesnici sa prethodnim infarktom miokarda i CABG, također. Bolesnici koji su prethodno le eni PCI, le eni su sada primarnom PCI u 56.4%, a statistički značajno manji procenat bolesnika je dobio FT ili ostao bez RT. Bolesnici sa dijabetesom su u značajno većem procentu bili bez RT, u manjem procentu dobijali FT i išli na p-PCI u 11.2%. U svim starosnim grupama je kod dijabetičara i FT i p-PCI bila u manjem procentu primenjena, međutim, kod >75 godina razlika u primeni reperfuzione terapije se gubi. Žene dijabetičarice su u značajno manjem procentu le ene reperfuzionom terapijom za razliku od muškaraca. Međutim, razlika između polova je najveća pri primeni p-PCI. Bolesnici sa prethodnim CVD su u najvećem % bili bez reperfuzione terapije, statistički u značajno manjem % su le eni FT i p-PCI u odnosu na bolesnike koji nisu imali prethodni CVD. Bolesnici sa prethodnom vaskularnom bolešću u u statistički značajno većem % ne dobiju reperfuzionu terapiju. Bolesnici sa anemijom u najvećem % nisu dobili reperfuzionu terapiju, statistički su u značajno manjem % le eni FT (26.4%) i p-PCI (11.8%). Bolesnici sa bubrežnom slabošću u najvećem % ne dobiju reperfuzionu terapiju, u statistički manjem % su le eni FT i p-PCI u odnosu na bolesnike koji nisu imali bubrežnu slabost.

Bolesnici sa srčanom insuficijencijom nisu le eni reperfuzionom terapijom u 54.9%, bolesnici bez SI nisu dobili RT u 39.6%, ta razlika je bila visoko značajna. Bolesnici sa SI su u 14% le eni p-PCI i u 31.1% FT, dok su bolesnici bez SI le eni u 25.8% p-PCI i u 34.6% FT. Analiza razlike u primeni vrste reperfuzione terapije ukazuje da su se bolesnici sa SI u značajno većem procentu le eni FT a u manjem p-PCI. Bez obzira na godine starosti, bolesnici sa SI su značajno ređe le eni RT u

odnosu na bolesnike bez SI. Bolesnici <65 godina sa SI nisu le eni RT u 40.7%, starosna grupa od 65-74 godina, nije le ena RT u 55.4%, a bolesnici 75 godina nisu le eni RT 70.2%. Najve a razlika je nadjena kod bolesnika koji su le eni p-PCI. U grupi <65 godina, p-PCI je le eno 30.0% bolesnika bez SI, a 18.7% sa SI. U druge dve starosne grupe je tako e ova razlika zna ajna, kod 75 godina je u grupi bez SI 16.7% le eno p-PCI, a u grupi sa SI 9.4%. Razlika u pimeni FT kod bolesnika sa i bez SI postoji, ali je mnogo manje izražena. Kod starijih 75 godina i FT i p-PCI je primenjena u za 1/2 manjem procentu u odnosu na mladje bolesnike od 65 godina.

U osmoj celini je analizirano vreme koje protekne od po etka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu kao i odnos vremena i primene reperfuzione i standardne terapije. Srednje vreme od po etka bola do dolaska u MU je bilo 600 minuta, med 180 minuta. Najve i procenat bolesnika je stigao za 120 minuta (29.1%), a najmanji % u intervalu od 360-720 minuta (11.6%). Kod bolesnika le enih RT je srednje vreme od po etka bola do dolaska u MU bilo 283 minuta, med 120 minuta. Dve reperfuzione grupe su se razlikovale u vremenu od po etka simptoma do stizanja u MU, grupa bolesnika le enih FT je stizala u zna ajno kra em vremenskom intervalu u odnosu na p-PCI grupu (mean 221 vs. 376 min, med 120 vs.155).

U posebnim poglavljima su analizirane karakteristike bolesnika na in le enja i intrahospitalni tok i ishod prema vremenu dolaska u medicinsku ustanovu: do 60 i > 60 minuta, do 120 i >120 minuta, do 180 i >180 minuta, do 360 i >360 minuta, do 720 i >720 minuta, kao i u intervalima 120-180 i 180-360 minuta. Najve i % primenjene ukupne reperfuzione terapije je kod bolesnika koji stižu u vremenskom intervalu od >120-180 minuta (69.9%), najve i % primenjene FT je kod bolesnika koji stižu za 120 minuta, a najve i % p-PCI kod bolenika koji stižu u intervalu od >180-360 minuta od po etka simptoma.

U devetoj celini je analiziran intrahospitalni tok i intrahospitalni mortalitet. Ukupan mortalitet od 2007-2009 godine je bio 11.8% kod svih bolesnika sa STEMI. Mortalitet se nije zna ajno menjao posmatraju i period od 2007-2009 godine. Reinfarkt miokarda kao pojedina ni dogadjaj, kao i kombinovani ishod bolesti smrtni ishod i/ili reinfarkt miokarda su u zna ajnom padu od 16.1% na 13.8% od 2007-2009 godine. Obzirom da su u grupi le enoj p-PCI u odnosu na druge terapijske grupe u našem registru bili mla i i manje rizi ni bolesnici, posebno su se analizirali drugi faktori koji

su pored reperfuzione terapije mogli uticati na intrahospitalni mortalitet i tok bolesti, odnosno primena reperfuzione terapije kod rizi nih bolesnika.

U grupi le enoj bez RT mortalitet je 15.7%, zna ajno je manji u grupi le enoj FT 10.5% i zna ajno manji u grupi le enoj p-PCI 6.2% ($p=0.000$). Pokazano je da je mortalitet bio ve i kod žena i bolesnika starije životne dobi. Medjutim, kod bolesnika mlađjih od 65 godina nije bilo razlike u intrahospitalnom mortalitetu izmedju polova (muškarci 5.6% vs. žene 6.6%). Kod bolesnika muškog i ženskog pola 65 godina postojala je statisti ki zna ajna razlika u hospitalnom mortalitetu (16.2% vs 20.6%). U grupi bolesnika mlađjih od 65 godina, kod le enih p-PCI mortalitet je bio 3.0%, u grupi le enoj FT 6.0%, a u grupi bez RT 8.0%. U grupi bolesnika starijih 65 godina, kod le enih p-PCI, intrahospitalni mortalitet je bio 12.0%, u grupi le enoj FT 17.1%, a u grupi bez RT ak 20.5%.

Reperfuziona terapija je zna ajno uticala na hospitalnu prognozu i u grupi sa i bez sr ane insuficijencije. U grupi bez SI, 1.5% bolesnika le enih p-PCI je umrlo u toku hospitalizacije, 3.6% le enih FT i 6.0% bolesnika bez RT. U grupi sa SI mortalitet kod bolesnika le enih p-PCI je bio 23.6%, u grupi le enoj FT 26%, a u grupi bez RT mortalitet 29.9%.

U poslednjoj desetoj celini su dati prediktori koji su zna ajno uticali na izostanak primene reperfuzione terapije, prediktori koji su uticali na odluku za primenu FT ili p-PCI kod bolesnika koji su od po etka simptoma do medicinske ustanove stigli do 180 minuta, prediktori intrahospitalnog ishoda i to kod svih bolesnika, kod le enih reperfuzionom terapijom i kod le enih reperfuzionom terapijom koji su stizali do medicinske ustanove u vremenskom intervalu do 180 minuta od po etka simptoma. Multivarijantnom analizom dobijena su 4 statisti ka modela. Prvi model je napravljen da predvidi da li e bolesnik sa STEMI u Srbiji biti le en ili ne reperfuzionom terapijom. Model je kalibrisan (vrednost Hosmer-Lemeshowog testa za ovaj model je $\chi^2=8.899$, $p=0.351$), sa visokom ta noš u, c-statistika 0.756, SE 0.004, interval poverenja 95% CI 0.748-0.763. Zna ajni prediktori u ovom modelu su bili godine starosti (< 65 godina), sr ana insuficijencija (Killip klasa II-IV), dijabetes mellitus, vreme od po etka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu (>360minuta). Model je podešen u odnosu na pol koji u ovom modelu kao pojedina na varijabla nije zna ajan prediktor za primenu reperfuzione terapije. Drugi model je napravljen za

predikciju primene odre enog tipa reperfuzione terapije. Model je kalibrisan (vrednost Hosmer-Lemeshowog testa za ovaj model je $\chi^2=10.421$, $p=0.237$), sa ta noš u predikcije c statistika 0.669, SE 0.006, sa intervalom poverenja 95% CI 0.657-0.681. Zna ajni prediktori u ovom modelu su bili godine starosti od 65-74 godina, vreme od po etka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu >120 minuta, prednja lokalizacija infarkta, sr ana insuficijencija, dijabetes mellitus, prethodni infarkt miokarda i prethodna PCI. Kao dodatni faktori u modelu su prethodni CABG, CVI, bubrežna slabost i anemija, starost 75 godina. Tre i model dobijen multivarijantnom logisti kom regresionom analizom sa zna ajnom prediktivnom vrednoš u 88.1% je napravljen za predikciju intrahospitalnog smrtnog ishoda, c statistika 0.805, SE 0.005, 95% CI 0.769-0.815. U ovaj model su ušle slede e varijable: ženski pol, godine starosti 65 godina, vreme od po etka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu >360 minuta, sr ana insuficijencija, dijabetes mellitus, izostanak primene reperfuzione terapije. Dok je etvrti model napravljen za predikciju intrahospitalnog mortaliteta kod bolesnika le enih reperfuzionom terapijom i sa velikom verovatno om od 94.1% može predvideti loš ishod kod bolesnika koji se le e reperfuzionom terapijom (Hosmer-Lemeshow test, $\chi^2=13.492$, $p=0.096$, c statistika 0.876, SE 0.007, 95% CI 0.861-0.891). U ovaj model su ušle slede e varijable: godine starosti 75 godina, vreme od po etka bola do stizanja u medicinsku ustanovu za >360 minuta, prednja lokalizacija infarkta miokarda, sr ana insuficijencija, posebno kardiogeni šok, dijabetes mellitus, prethodni CVI, ustanova u kojoj se ne radi PCI, izostanak primene p-PCI.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

U rezultatima doktorske teze, prose ne godine starosti STEMI bolesnika su u skladu sa podacima u poslednjem Evropskom registru za akutni koronarni sindrom (Euro Heart Survey ACS III) koji je obuhvatio podatke iz 138 zemalja Evrope, kao i u registrima zemalja isto ne Evrope, Ruske federacije, Bosni i Hercegovini. Zastupljenost ženskog pola je ve a u odnosu na registar EHS ACS III.

Procenat bolnica sa salama za kateterizaciju gde je mogu a p-PCI je u našoj zemlji od 2007-2009 godine bio nizak 13.5% (7/52), a ak je i u nerazvijenim zemljama kao u Indiji bio ve i. Postojala je ograni ena mogu nost za obavljanje p-PCI tokom 24h, u vreme obuhva enim analizom je bilo u Srbiji 7 PCI centara, a primarna PCI je

bila mogu a 24h/7 dana u nedelji samo u 3 PCI centra; podršku za kardiohirurške hitne operacije imala su dva centra, bilo je 8 Univerzitetskih centara u kojima je uvek dežuran kardiolog. Za razliku od naše zemlje, u ISACS registru je pokazano da je u Ma arskoj više od 90% teritorije pokriveno centrima sa mogu noš u za primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (p-PCI), gde je 7 tercijalnih centara sa mogu noš u za PCI, sa podrškom kardiohirurškog centra u sli aju hitne operacije i 9 odvojenih PCI centara, a na teritoriji Ruske federacije 11 centara koji imaju mogu nost za obe intervencije. U Evropskom registru-AKS snapshot od 2009 godine je pokazano da raspoloživost PCI centra koji radi 24h/7dana zavisi od regionalne pripadnosti te zemlje: Zemlje severene i isto ne Evrope gde spada naša zemlja su odnosu na zapadnu, centralnu Evropu i zemlje mediterana sa manjim brojem PCI centara. U zemljama zapadne Evrope PCI centri koji su otvoreni za PCI 24h/7 dana su zastupljeni u 92%.

Analiza faktora rizika, komorbiditeta i predhodne koronarne bolesti ukazuje na ve u zastupljenost u našoj zemlji, u odnosu na Evropski, Francuski ali i Indijski registar. Pušenje je zastupljeno u ve em procentu, ali se sa godinama pra enja (2007-2009) % puša a zna ajno smanjuje. Hipertenzija, hiperlipidemija, predhodna koronarna bolest (prethodna angina pectoris-AP, infarkt miokarda-IM i PCI) su zastupljene u zna ajno ve em procentu u odnosu na zemlje Evrope. Prethodni aortokoronarni bajpas (CABG) u našoj zemlji je zastupljen kao i u ostalim registrima. Od ostalih komorbiditeta hroni na bubrežna slabost ak sa vremenom raste dok u Evropskom registru opada. Pokazano je da je 1/3 bolesnika sa STEMI u ovom radu imala znake akutne sr ane insuficijencije (SI), što je zna ajno ve i % u odnosu na Evropski registar, GRACE i Indijski registar. U registirma isto no-Evropskih zemalja je procenat bolesnika sa SI u STEMI infarktu kao u Rumuniji 33.1% dok je u Poljskoj ovaj procenat nešto niži 20.7%. U našoj zemlji je najve i procenat bolesnika imao SI Killip klase II, a zastupljenost SI Killip klase III se ne razlikuje zna ajno od ostalih isto no-Evropskih, bivših Jugoslovenskih zemalja i Rusije. U našoj zemlji je ukupna SI Killip klase III i IV 11.9%, u registrima Bosne i Hercegovine 23.5%, Ma arske 13.9%, Ruske federacije 12.9%. U Poljskom registru je zastupljenost SI Killip III i IV 12%, ali je zastupljenost Killip klase II i IV bila skoro jednaka. Kardiogeni šok je u našem registru, ipak više zastupljen u odnosu na Ma arski i Indijski registar. Od ukupnog broja ispitivane populacije, u našoj zemlji su 1/4 bili dijabeti ari, što je u skladu sa podacima

Evropskog registra. Lokalizacija infarkta je bila u korist donjeg zida u odnosu na infarkt prednje lokalizacije (56.5% vs. 43.5%), što je u skladu sa podacima drugih registara.

U periodu od 2007-2009.godine u našoj zemlji se registruje porast u primeni reperfuzione terapije i opisano je da je taj porast na račun primarne PCI, dok primena FT postepeno opada. Ono po čemu se Srbija razlikuje od drugih Evropskih zemalja je porast primene FT od 2002 do 2006 godine kada je zapravo njena primena bila najveća (43.1%); a u to vreme je FT bila jedina dostupna RT, jer nije bilo mogućnosti za lečenje bolesnika p-PCI. Od 2007. godine sa uvođenjem p-PCI, procenat ukupne RT raste, opada zastupljenost FT, a dolazi do postepenog porasta u primeni p-PCI. U Evropskom registru od svih bolesnika koji su stizali za 12h od početka simptoma, 80.4% je lečeno RT, i to 59.6% p-PCI i 20.8% FT. Ovaj procenat je značajno veći nego u našoj zemlji gde 84.3% bolesnika stigne do 720 minuta (12h) od početka bola do medicinske ustanove i gde je primena RT u 62.7%. Više je bilo bolesnika lečenih FT (38.3%), a manje p-PCI (24.4%). Trećina bolesnika sa STEMI koji dođu do 12h od početka simptoma do medicinske ustanove u našoj zemlji ne dobije RT (37.3%), što je više nego u Ruskoj federaciji (27.9%) i u Bosni i Hercegovini (10.8%), dok u Mađarskoj samo 2% bolesnika koji stignu u tom vremenskom roku ne dobije RT.

U ovoj studiji, primena reperfuzione terapije u odnosu na pol se nije razlikovala kod mlađih od 65 godina. Kod žena starijih od 65 godina, reperfuziona terapija je u značajno manjem % primenjena u odnosu na muški pol. Objašnjeno je da su žene kasnije stizale do medicinske ustanove, kod žena su više bili prisutni atipični simptomi i bile su na nižem stepenu obrazovanja da prepoznaju na vreme znake akutnog infarkta miokarda, a većem % su kod njih prisutni komorbiditeti što je pokazano u TETAMI i GUSTO IIb studiji.

Postojala je razlika u primeni reperfuzione terapije između starijih i mlađih bolesnika. Istaknuto je da je u dosadašnjim studijama kod starijih bolesnika, p-PCI u odnosu na FT u prednosti obzirom na veću komplikaciju kao intrakranijalno krvarenje, a redje reinfarkt ili ponavljani ishemijski događaji, ali fibrinolitička terapija može biti isto tako adekvatna i bezbedna alternativa, pogotovo u slučaju kada p-PCI nije dostupna.

Bolesnici sa srčanom insuficijencijom (SI) su u našoj studiji u manjem procentu lečeni reperfuzionom terapijom u odnosu na bolesnike bez SI, a može se reći

da su bolesnici sa SI u manjem % le eni sa obe vrste reperfuzione terapije ali naro ito p-PCI. Ovi podaci nisu u skladu sa GRACE registrom gde su bolesnici sa SI u zna ajno ve em % le eni p-PCI. Ipak, distribucija primene RT kod bolesnika sa SI zavisi od godina starosti. Prema podacima naše studije, klini ki teži bolesnici koji u prvim danima STEMI razviju SI, ipak, se u ve em procentu le e FT. Zbog toga je i standardna terapija sa nitratima, inotropna terapija, terapija diureticima više primenjena u ovoj grupi bolenika.

Kao i u TETAMI studiji, u našoj studiji su pored napred navedenog, bolesnici starije životne dobi, žene i bolesnici sa SI bolesnici u manjem % le eni RT. Bolesnici sa prethodnom koronarnom boleš u u ve em % nisu le eni RT, osim bolesnika le enih prethodnom PCI. Ovi podaci se razlikuju u odnosu na Francuski registar.

Bolesnici sa dijabetesom su tako e, kao grupa bolesnika sa visokim rizikom, u odnosu na bolesnike bez dijabetesa, u manjem % le eni RT. U Francuskom registru, od svih dijabeti ara 50.9% nije le eno RT, ali je zastupljenost p-PCI (30.5%) u odnosu na FT (18.6%), bila obrnuta u odnosu na našu studiju (FT 29.4%, p-PCI 17.6%). Bolesnici sa drugim komorbiditetima kao sa prethodnom CVI, prethodnom perifernom vaskularnom boleš u, bubrežnom insuficijencijom i anemijom, su u našoj studiji u manjem % dobijali RT. Sli ni podaci su i u FAST-MI studiji.

U našoj studiji nije bilo razlike u primeni reperfuzione terapije, kao ni vrste reperfuzione terapije u odnosu na lokalizaciju infarkta miokarda. Podaci u našoj studiji su sli ni podacima iz FAST-MI, dok je u Vienna registru ipak zastupljenost prednje lokalizacije infarkta zna ajno ve a u p-PCI grupi u odnosu na FT.

Pokazano je da je srednje vreme od po etka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu bilo 600 minuta, medijana je bila 180 minuta. Kod bolesnika le enih RT je srednje vreme od po etka bola do dolaska u MU bilo 283 minuta, med 120 što je u pore enju sa registrima drugih zemalja kao što su Poljska, Ma arska, Bosna i Hercegovina kra e, ali u odnosu na Rusku federaciju duže. Dve reperfuzione grupe su se razlikovale pa je grupa bolesnika le enih FT stizala u zna ajno kra em vremenskom intervalu u odnosu na p-PCI grupu. U našoj zemlji procenat bolesnika koji do medicinske ustanove dodje do 60 minuta je 22.4%, što se razlikuje u odnosu na Rumunski registar gde je najve i % bolesnika od po etka simptoma do medicinske ustanove stizao u intervalu od 120-360min (37.6%). Objašnjeno je da je u odnosu na

randomizovane, kontrolisane studije, vreme od dolaska u medicinsku ustanovu do dilatacije koronarne arterije balonom, odnosno postizanja reperfuzije primarnom PCI, u rutinskoj praksi duže. Mnogi bolesnici se zbog p-PCI moraju transportovati u drugu bolnicu što dodatno odlaže reperfuziju.

U dosadašnjim studijama prednost jedne nad drugom reperfuzionom terapijom, u odnosu na klinički tok može zavisi upravo od vremena do primene terapije, a vreme koje protekne od dolaska u medicinsku do dilatacije koronarne arterije zavisi najviše od organizacije zdravstvenog sistema te zemlje, ali i od lokalizacije i veličine infarkta, rizika od krvarenja, od procene rizika bolesnika, od godina starosti, komorbiditeta i sl. Problem su nerazvijene zemlje, kao i zemlje u tranziciji u koje spada i Srbija gde primarna PCI nije uvek dostupna. Rezultati STREAM studije ukazuju da bolesnici sa STEMI kod kojih od početka simptoma do prvog medicinskog kontakta (PMK) ne prođe više od 3h i koji ne mogu da odu na p-PCI za 1h od PMK treba da dobiju prehospitalnu FT, a da im se nakon toga radi PCI unutar 6-24h u najbližem PCI centru. Rezultati ove studije pokazuju da je prehospitalna FT razumna alternativa primarnoj PCI. Ovo je jako značajno za zemlje gde p-PCI nije dostupna za 1h od PMK. Objasnjeno je da u Srbiji nema razvijenog sistema za primenu prehospitalne FT zbog ograničenih tehničkih mogućnosti i FT se primenjuje vrlo retko u prehospitalnim uslovima. Postavilo se pitanje da li je u našoj zemlji težište problema u još uvek nedovoljnoj primeni RT više na strani sistema, na strani pacijenta ili obostrano. Isto se da su problemi koji se izdvajaju na strani pacijenta vreme koje prođe od početka simptoma do javljanja SHP i dolaska u MU, pogotovo kod bolesnika sa prisutnim komorbiditetima. Dok su na strani sistema problemi koji se izdvajaju: mali broj PCI centara i njihova udaljenost od KJ, mogu nositi i vreme transporta bolesnika, kao i ograničene mogućnosti za primenom prehospitalne FT.

U ovoj tezi se dve grupe bolesnika koje su RT koje stižu do 180 minuta do MU ne mogu na adekvatan način upoređivati kao u STREAM studiji obzirom da su u grupi koje su dobile prehospitalnu FT bili značajno stariji bolesnici (60.1 vs. 58.7 godina), više dijabetičari, sa bubrežnom slabošću i prethodnom AP. U grupi koje su dobile prehospitalnu FT je bilo više bolesnika sa SI svih stepena po Killip-u. Samim tim su intrahospitalne komplikacije, mortalitet kao pojedinačni događaji, mortalitet i/ili reinfarkt, srčani zastoj, mehaničke komplikacije,

postinfarktna angina pectoris i poremećaji ritma u značajno većem procentu zastupljene u ovoj grupi.

Analizom faktora koji bi bili razlog izostanka lečenja reperfuzionom terapijom pokazano je da su rezultati slični u TETAMI multicentričnoj studiji koja je obuhvatila regione Južne Amerike, Evrope, Afrike, i "ostatak sveta" deo Australije, Novog Zelanda, Amerike i Izraela. U TETAMI studiji između faktora u multivarijantnoj analizi su se izdvojile godine starosti >75 godina, vreme od početka simptoma do dolaska u MU $6h$, sistolni krvni pritisak i region Južna Afrika, Amerika i Evropa, s tim da je jedino region Južne Afrike bio nezavisni prediktor izostanka reperfuzione terapije. U GRACE studiji su se u multivarijantnom modelu kao strogi prediktori za izostanak primene reperfuzione terapije izdvojila četiri faktora (sa OR >2.0), prethodna srčana insuficijencija, starost >75 godina, prethodni infarkt miokarda i prethodni CABG, dok je nekoliko dodatnih faktora bilo udruženo sa manjom primenom RT: ženski pol, dijabetes, vreme od početka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu. U Vienna registru, žene, infarkt miokarda prednje lokalizacije i godine starosti (>75 godina) ukazuju na rešenje u primenu bilo koje vrste RT. U Euro Heart Survey snapshot registru vreme koje protekne do prvog poziva SHP >12h, 75 godina, prethodni IM, prethodna hipertenzija su nezavisni prediktori za izostanak RT.

U Srbiji, nezavisni prediktori za izbor vrste reperfuzione terapije (p-PCI ili FT) nisu bili pol i godine starosti. Bolesnici koji stižu za >120 minuta pre nego da odu na p-PCI. Bolesnici sa prednjom lokalizacijom infarkta pre nego da odu na p-PCI. Međutim, bolesnici sa srčanom insuficijencijom Killip II i III klase pre nego da dobiju FT. Kardiogeni šok (srčana insuficijencija Killip IV) nije bio značajan prediktor da li će ovi bolesnici dobiti FT ili ići na p-PCI. Slično je u Vienna registru, gde je takođe pokazano da su bolesnici sa kardiogenim šokom praktično zastupljeni u obe terapijske grupe u sličnom procentu.

Analiza intrahospitalnog mortaliteta kod bolesnika sa STEMI ukazuje da je u ovoj studiji mortalitet bio veći (11.8%) u odnosu na Evropski registar EHS ACS III (8.1-6.6%), Vienna registar (9.5%), Poljski registar (9.3%), Indijski registar (8.2%), Mađarski (5%), sličan kao u Bosni i Hercegovini (11.2%), a niži u odnosu na Rumunski registar (12.7%).

Mortalitet je u našem registru je zavisio od tipa reperfuzione terapije koja je primenjena, zna ajno je niži u grupi le enoj p-PCI u odnosu na grupu le enu FT, bez obzira na vreme od po etka simptoma. Medjutim, prethodno je objašnjeno da su u FT grupi bili više zastupljeni visoko rizi ni bolenici. Ovi podaci se razlikuju od registara zapadno-Evropskih zemalja gde primena FT, ipak, više uti e na smanjenje mortaliteta kod tih bolesnika. U Vienna registru je mortalitet u p-PCI grupi 8.1%, u FT grupi 8.2% i ne-RT grupi 18.4%, dok je u Francuskom registru FAST-MI mortalitet u p-PCI grupi 5.0%, FT grupi 4.3% i ne-RT grupi 9.5%. U našem registru bolesnici koji stignu do MU za 180 minuta su imali zna ajno ve i mortalitet ako su le eni FT u odnosu na p-PCI (8.6 vs. 4.4%). Jedno od objašnjenja za ve i mortalitet i prisustvo lošeg klini kog toka u FT grupi je ograni ena primena prehospitalne FT za razliku od razvijenih Evropskih zemalja. U EHS snapshot registru je pokazano da je mortalitet u AKS u zapadno-Evropskim zemljama zna ajno smanjen sa boljom strategijom le enja, što nije još postignuto u isto no-Evropskim zemljama, upravo zbog ekonomske nerazvijenosti. Ipak ove regionalne razlike su sve manje prisutne, a smatra se da bi umrežavanje sistema koji bi unapredio primenu RT i druge standardne terapije, kao u razvijenim zemljama, bilo od posebne važnosti.

Standardna terapija je imala uticaj na intrahospitalni tok i ishod STEMI bolesnika. Primena aspirina je prakti no u istom procentu bila zastupljena kao i u EHS ACS III, Indijskom, Francuskom registru od 94.1-96.2%, dok je primena clopidogrela ipak, manje zastupljena (53.1-86.7%) u odnosu na Evropski registar (76.3-95.2%), Indijski registar (95.9%). Procentat le enih beta blokatorima i ACE inhibitorima je neznatno niži u ovoj studiji u odnosu na Evropski registar.

Kao zna ajni, nezavisni prediktori intrahospitalnog mortaliteta u ovom radu, bez obzira na primenjenu reperfuzionu terapiju su se izdvojili ženski pol, godine starosti 65 godina, vreme od po etka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu, prednja lokalizacija infarkta, sr ana insuficijencija, sve klase sr ane insuficijencije (Killip klase II-IV), prethodna koronarna bolest (prethodni infarkt miokarda, prethodni CABG), komorbiditeti (dijabetes melitus, prethodni CVI, prethodna bubrežna slabost, prethodna anemija). Prediktor lošeg ishoda je bio izostanak le enja bilo kojom vrstom reperfuzione terapije, ali i primena FT u odnosu na p-PCI. U Vienna registru su

nezavisni prediktori intrahospitalnog mortaliteta bili ženski pol, godine starosti >60 godina i kardiogeni šok.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji ine deo teze:

Objavljeni radovi:

1. Vasiljevi Z, Krljanac G, Davidovi G, Pani G, Radovanovi S, Mickovski N, et al. Gender differences in case fatality rates of acute myocardial infarction in Serbia. *European Heart Journal Suppl* 2014; 16 (Suppl A):A48–A55.
2. Vasiljevic Z, Mickovski-Katalina N, Krljanac G, Panic G, Putnikovic B, Ostojic M, Stojanovic B, Milanovic S. Coronary care unit and primary percutaneous coronary intervention networks improve the standard of care: reperfusion therapy in ST elevation myocardial infarction in Serbia from 2002 to 2008. *J Cardiovasc Med* 2011;12(4):300-2.

Saopštenja:

1. Vasiljevi -Pokraj i Z, Kanjuh V, Krljanac G, Ašanin M, Mickovski N. Medikamentozno le enje akutnog infarkta miokarda poslednjih devet godina u Srbiji. 4. nau ni skup Odbora za kardiovaskularnu patologiju SANU u saradnji sa Srpskim farmakološkim društvim i Udruženjem koronarnih jednica Srbije, Zbornik radova 2012:21-25.
2. Vasiljevi Z, Mickovski-Katalina N, Krljanac G, Pani G, Putnikovi B, Ostoji M, Stojanovi B, Milanovi S. Reperfuziona terapija akutnog infarkta miokarda u Srbiji od 2002-2008 god: Podaci nacionalnog hospitalnog registra za akutni koronarni sindrom Srbije (HORAKS). 3. nau ni skup Odbora za kardiovaskularnu patologiju SANU i Srpskog farmakološkog društva, Zbornik radova 2011:19-23.
3. Krljanac G, Vasiljevic Z, Mickovski Katalina N, Panic G, Putnikovic B, Lazarevic K. Does reprefusion therapy have effect on the mortality in STEMI patients with acute heart failure in Serbia? *World Congres of Cardiology* 2012, Dubai. P163.
4. Krljanac G, Stojanovi B, Vasiljevi Z. U estalost sr ane insuficijencije u akutnom koronarnom sindromu u Srbiji: Poredjenje rezultata srpskog i evropskog hospitalnog registra za akutni koronarni sindrom. *Srce i krvni sudovi* 2009; 1 (Supplement 1):50.
5. Vasiljevi Z. Šari J, Krljanac G, Stojanovi B, Novakovi A, Ostoji M , i ost. On-line registar za akutni koronarni sindrom. *Srce i krvni sudovi* 2009; 1 (Supplement 1):50.
6. Krljanac G. U estalost sr ane insuficijencije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda-podaci iz hospitalnog registra AKS Srbije. *Srce i krvni sudovi* 2009; 1 (Supplement 1):3.

E. ZAKLJUČAK (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju značajan naučni doprinos jer pružaju saznanja i ukazuju na probleme u primeni reperfuzione terapije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom na teritoriji cele Srbije, zemlji u tranziciji koji do sada, na ovaj način nisu prikazani. Obzirom na velike razlike u razvijenosti određenih teritorija, i samim tim mogućnostima za primenu reperfuzione terapije, naučni doprinos ove doktorske teze je veći, jer omogućava da se problemi vezani za organizaciju i primenu reperfuzione terapije, prehospitalne fibrinolitičke terapije i primarne perkutane koronarne intervencije (p-PCI) u skladu sa važećim preporukama i sa stepenom rizika bolesnika koji se prethodno proceni, sagledaju na sveobuhvatan način. Reperfuziona terapija se u značajno manjem % primenjuje kod visokorizičnih bolesnika, a posebno se ređe primenjuje p-PCI, a kao najvažniji faktori koji dovode do izostanka primene reperfuzione terapije su godine starosti, srčana insuficijencija, dijabetes mellitus, vreme od početka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu. Lekari u koronarnim jedinicama se pre odlučuju za primenu p-PCI u odnosu na FT, iako bolesnik stigne za prvih 180 minuta (3 sata) od početka simptoma, ako za to imaju tehničkih mogućnosti, pre kod mlađih bolesnika (<65 godina), koji stignu za >120 minuta od početka simptoma, ako imaju prednju lokalizaciju infarkta, nemaju srčanu insuficijenciju, dijabetes, prethodni infarkt miokarda, a imaju prethodnu PCI. Vreme od početka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu utiče na odluku o primeni reperfuzione terapije i njena primena se značajno smanjuje kod bolesnika koji stižu posle >360 minuta od početka simptoma u obe reperfuzione grupe FT (14.1%) i p-PCI (13.9%). Na loš intrahospitalni ishod bolesnika leže njih RT značajno utiče tip reperfuzione terapije (FT terapija u odnosu na p-PCI), vreme koje protekne od početka simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu (>360 minuta), tip medicinske ustanove gde se bolesnik javlja na lečenje (ako nije PCI centar) i povećan stepen rizika bolesnika koji su u najvećoj meri određivale godine starosti, pol, srčana insuficijencija, komorbiditeti (dijabetes i CVD) i prednja lokalizacija infarkta. Kliničke karakteristike kod STEMI bolesnika sa ranom prezentacijom (<180 minuta) i mogućnošću da na vreme dobiju RT su bile neekvivalentno udružene sa lošom prognozom u FT grupi. Prema ovom istraživanju, bolesnici sa procenjenim visokim rizikom u Srbiji nemaju jednake

može nositi zarazu kao bolesnici s niskim rizikom, što nije u skladu s aktualnim
Evropskim preporukama.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „Analiza primene reperfuzione terapije u odnosu na procenjeni stepen rizika bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta u Srbiji“, kandidata dr Gordane Krljanac po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „Analiza primene reperfuzione terapije u odnosu na procenjeni stepen rizika bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta u Srbiji“, kandidata dr Gordane Krljanac i odobri javnu odbranu.

Mentor:

Članovi Komisije

Prof. dr Zorana Vasiljević Pokrajčić

Prof. dr Mihajlo Matić

Doc. dr Predrag Mitrović

Prof. dr Gordana Panić

Beograd, 02.jun 2014. godine