

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

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

„Povezanost rane primarne perkutane koronarne intervencije sa mortalitetom i kvalitetom života bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta“

kandidata Mr. dr Milana Lovića, zaposlenog u Institutu za lečenje i rehabilitaciju reumatskih i kardiovaskularnih bolesti Niška Banja. Mentor je akademik prof.dr Miodrag Ostojic.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branko Beleslin, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Petar Otašević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Ivan Tasić, 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 Mr. dr Milana Lovića napisana je na ukupno 114 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 31 tabela i 27 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** kandidat daje definiciju akutnog infarkta miokarda sa ST segment elevacijom (STEMI) kao i klasifikaciju STEMI prema patološkim, kliničkim, prognostičkim razlikama kao i razlikama u terapijskim strategijama. Kandidat daje pregled dijagnostičkih metoda za postavljanje dijagnoze STEMI kao i za diferencijalnu dijagnozu STEMI. Daje pregled

indikacija za primenu reperfuzione terapije 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. Kandidat u daljem tekstu prikazuje dva oblika reperfuzione terapije i pokazuje prednosti primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI) u odnosu na fibrinolitičku terapiju. Prednost pPCI 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. U završnom delu uvoda dat je detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života povezan sa zdravljem; takođe kandidat daje definiciju kvalitet života kao i njegov značaj u proceni pružanja kvaliteta zdravstvene nege. Dat je i pregled načina određivanja kvaliteta života.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u: 1) Određivanju uzroka koje su doveli do kašnjenja sa primenom pPCI. 2) Ispitivanju uticaja rane reperfuzije miokarda na mortalitet kod bolesnika sa STEMI tokom četvorogodišnjeg praćenja. 3) Ispitivanju uticaja rane reperfuzije na kvalitet života bolesnika sa STEMI nakon tri godine od intervencije. 4) Ispitivanju uticaja pojedinih faktora na mortalitet kod bolesnika sa STEMI lečenih pPCI u četvorogodišnjem praćenju. i 5) Ispitivanju uticaja pojedinih faktora na kvalitet života bolesnika sa STEMI nakon tri godine od pPCI.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je ispitivanje obavljeno kao prospektivna, opservaciona studija u koju su uključeni konsekutivni pacijenti sa infarktom miokarda sa ST segment elevacijom koji su lečeni u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Pacijenti su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od vremenskog intervala dolaska na pPCI. Detaljno su navedeni kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju i kriterijumi za isključivanje iz studije, Precizno su definisani korišćeni demografski, klinički i angiografski parametri, kao i neželjeni kardiovaskularni događaji registrovani tokom četrdesetosmomesječnog praćenja pacijenata. Za potrebe određivanja kvaliteta života

primenjen je upitnik Sf-36. Testiranje je obavljeno tridesetšest meseci nakon intervencije. Ova studija je sprovedena u skladu sa preporukama Helsinške deklaracije o ljudskim pravima, i odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju.

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 202 aktuelne reference iz relevantnih naučnih publikacija.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ova doktorska disertacija je sprovedena na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, i obuhvatila je pacijente sa STEMI koji su lečeni pPCI. Tokom četvorogodišnjeg praćenja prikupljeni su podaci za 507 konsektivnih pacijenata. U zavisnosti od vremena od primene pPCI, pacijenti su podeljeni na pacijente kojima je pPCI primenjena unutar 240 minuta od pojave simptoma i na grupu pacijenata kod kojih je pPCI primenjena nakon 240 minuta od pojave simptoma.

U grupi ispitanika kod kojih je pPCI izvršena nakon 240 minuta od pojave simptoma zabeležena je značajno veća incidenca ženskog pola i šećerne bolesti. Kod pacijenata kod kojih je pPCI izvršena unutar 240 minuta od pojave simptoma zabeležen je značajno veći broj aktivnih pušača. U pogledu drugih demografskih, kliničkih i angiografskih nalaza nije zabeležena značajna razlika među ispitivanim grupama.

Prosečno vreme od pojave simptoma do otvaranje infarktne arterije u ispitivanoj populaciji je iznosilo 270 minuta. Najveći broj pacijenata je na pPCI upućen od strane hitne medicinske pomoći i iznosio je 35,7%, najmanji procenat pacijenata njih 17,3 % je od strane hitne medicinske pomoći distribuirano u ne PCI centre. Posmatrajući ispitivane grupe zabeležena je značajna razlika u načinu dolaska na intervenciju. Tako je značajno veći procenat pacijenata koji su od strane hitne medicinske pomoći doveženi direktno u PCI centar zabeležen u grupi pacijenata kod kojih je pPCI izvršena u roku od 240 minuta od pojave simptoma; dok je u grupi

pacijenata kod kojih je pPCI izvršena nakon 240 minuta zabeležen značajno veći procenat pacijenata koji su se sami javili u ne PCI centar (34,59% vs 20,90%).

Opšta stopa mortaliteta u ispitivanoj populaciji tokom četvorogodišnjeg praćenja je iznosila 19%, najveći procenat smrtnih slučajeva je zabeležen u prvoj godini praćenja. Među ispitivanim grupama zabeležena je značajna razlika u stopi mortaliteta tokom četvorogodišnjeg praćenja. Kod pacijenata sa STEMI lečenim pPCI tokom četvorogodišnjeg praćenja prisutvo višesudovne koronarne bolesti, prethodne revaskularizacije miokarda, šećerne bolesti, godina starosti i totalno ishemijsko vreme duže od 240 minuta su povezani sa povišenim rizikom za ukupni mortalitet.

U ispitivanoj populaciji na kraju praćenja ukupna kardiovaskularna smrtnost je iznosila 15,98%. U toku prve godine praćenja zabeležen je najveći procenat mortaliteta i iznosio je 10,25%. U daljem toku praćenja stopa kardiovaskularnog mortaliteta tokom godina se održavala na oko 1,5%. Među ispitivanim grupama zabeležena je značajna razlika u stopi kardiovaskularnog mortaliteta tokom četvorogodišnjeg praćenja. Kao nezavistni prediktori kardiovaskularne smrtnosti tokom četvorogodišnjeg praćenja izdvojili su se vremensko kašnjenje sa primenom pPCI duže od 240 minuta; bubrežna slabost, šećerna bolest, godine starosti, prethodna revaskularizacija miokarda, trosudovna koronarna bolest i srčana slabost registrovana tokom hospitalizacije.

Tokom četvorogodišnjeg praćenja 147 ispitanika (28,99%) je doživelo najmanje jedan od velikih kardiovaskularnih događaja. U grupi pacijenta kojima je infarktna arterija otvorena u roku od 240 minuta od pojave simptoma pojava velikih kardiovaskularnih događaja je zabeležena u 22,33%, dok je u grupi pacijenta kod kojih je pPCI izvršena nakon 240 minuta od pojave simptoma taj procenat iznosio 33,90%; među ispitivanim grupama je zabeležena značajna razlika u pojavi velikih kardiovaskularnih događaja. Na kraju praćenja kao nezavistni prediktori velikih kardiovaskularnih događaja su se izdvojili: bubrežna slabost; godine starosti, prethodna revaskularizacija miokarda, trosudovana koronarna bolest i srčana slabost zabeležena tokom hospitalizacije.

Upoređujući pojedine komponente upitnika Sf 36, ova studija je zabeležila da su pacijenti kod kojih je pPCI primenjena nakon 240 minuta od pojave simptoma imali niže skorove parametara kvaliteta života. Vremensko kašnjenje sa intervecijom nije bilo nezavistni prediktor lošijeg kvaliteta života. Faktori rizika kao što su hipertenzija i šećerna bolest su bili nezavistni prediktori nižih vrednosti fizičkog funkcionisanja, dok je prisustvo dislipidemije koreliralo sa boljim fizičkim funkcionisanjem. Godine

starosti su bile nezavistni prediktor lošeg funkcionisanja za skoro sve komponentne kvaliteta života. Muški pol je pozitivno korelirao sa fizičkim funkcionisanjem, vitalnošću i mentalnim zdravljem. Pojava velikih kardiovaskularnih događaja je imala negativni uticaj na mentalne komponentne kvaliteta života.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Koronarna bolest predstavlja pojedinačno najveći uzrok smrtnog ishoda, iako je poslednjih godina zabeležen značajan pad mortaliteta nakon STEMI pre svega zahvaljujući sve većoj primeni reperfuzionih metoda i savremenoj terapiji (Krumholz...2008; Gibson...2008; Rogers...2008). STEMI i dalje predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta među kardiovaskularnim oboljenjima. STEMI ima visoku incidencu, i trenutno je vodeći uzrok smrti u Srbiji (Mozzafaria...2016).

Iako je mortalitet kod STEMI značajno smanjen, podaci iz PCI randomizovanih studija i AMI registra ukazuju da je rizik od smrtnosti i dalje značajan, naročito u ranoj fazi nakon STEMI. Stopa mortaliteta u bolnici za STEMI u OPERA i Cirihi-akutni koronarni sindrom registara kretala se od 4,6% do 5,7%, respektivno (Kallak.....2006). U Vienna registru je mortalitet u pPCI grupi 8,1% (Montalescot...2007), dok je u Francuskom registru FAST-MI mortalitet za pacijente koji su lečeni pPCI iznosio pet procenata (Ghadri.....2013). Takođe u registru koji je obuhvatio 37 evropskih zemalja, u periodu od 2010 do 2011 stopa intrahospitalne smrtnosti se kretala između 3,1% u Danskoj do 6,1% u Mađarskoj i Bugarskoj (Steen.....2014). Podaci iz ove studije pokazuju da je intrahospitalna smrtnost nakon pPCI iznosila 5,33 % (27 pacijenata) a stopa smrtnosti u periodu od trideset dana iznosila je 7,69% (39 pacijenata) kod konsekutivnih pacijenata i čini se uporedivom sa onom iz savremenih randomizovanih studija.

Jedan od razloga u padu mortaliteta leži u činjenici da pored sve veće primene reperfuzionih terapije a pre svega pPCI, da je vreme primene reperfuzionih terapija sve kraće. Naime dobro je poznato da je kraće vreme do uspostavljanja koronarnog protoka rezultira manjim oštećenjem miokarda i boljim ishodima (Puymirat...2017; Marten....2011; Hosseiny...2016). Ovo je pokazano brojnim studijama koje su nedvosmisleno pokazale da je pravovremeno uspostavljanje koronarnog protoka putem

pravovremene pPCI povezano sa nižim mortalitetom (Marten.....2011; Mandelzweig...2004; De Luca.....2004). Da smanjenje ukupnog ishemijskog vremena ima uticaja na preživljavanje pokazao je Puymirat E. sa saradnicima upoređujući podatke iz perioda 2005, 2010 i 2015 godine. Ova grupa autora došla je do zaključka da je smanjenje ukupnog ishemijskog vremena rezultiralo manjom stopom smrtnosti(Puymirat...2017). Hosseini D. sa saradnicima u studiji novijeg datuma su pokazali da je vreme od pojave bola do prve inflacije balona duže od tristašesdeset minuta nezavisni prediktor mortaliteta tokom dugotrajnog praćenja (Hosseiny.....2016). Takođe Koul S. sa saradnicima u svom istraživanju je pokazao da je grupa pacijenata kod koje je zabeleženo vremensko kašnjenje sa primenom pPCI između četiri i osam sati imala značajno veći porast mortaliteta tokom trogodišnjeg praćenja (Koul.....2014).

STEMI pacijenti su na povećanom riziku od pojave smrti i velikih kardiovaskularnih događaja. Tako u studiji Nielsen S. i sar. relativni rizik smrti od svih uzroka pokazao se povećanim u toku prve tri godine kao i u periodu od tri do pet godina u grupi pacijenata koji su predhodno preležali AIM u poređenju sa opštom populacijom sličnih godina starosti (Nielsen....2014). U velikoj Švedskoj studiji koja je bila deo analize četiri zemlje u kojoj je bilo uključeno 97.254 pacijenta posle AIM, rizik od pojave nefatalnog IM, nefatalnog moždanog udara ili KV smrti (primarni end point) tokom prve godine praćenja nakon preživelog AIM iznosio je 18,3%. Iako je rizik za pojavu velikih kardiovaskularnih događaja bio manji u naredne tri godine nego u prvoj godini, ostao je relativno visok sa oko dvadeset procenata(Jernberg....2015). Ovakav trend je takođe zabeležen u studiji Hosseiny D. i sar. koji su na 1313 konsektivnih STEMI pacijenata tokom 3,5 godina praćenja utvrdili da je stopa smrtnosti 13,70 % Ova studija je pokazala da je najveća stopa smrtnosti zabeležena u prvoj nedelji od pojave STEMI i iznosila je 3,4 %. Tokom prve godine broj preminulih se popeo na 7,3%; da bi tokom narednih godina stopa smrtnosti padala i iznosila oko 2,1 % po godini praćenja. Takođe ova grupa autora je registrovala da je tokom perioda praćenja učešće kardiovaskularne smrtnosti u stopi opšteg mortaliteta smanjivala (Hosseiny...2016).. Iako se u ovom istraživanju beleže nešto više stope intrahospitalne smrtnosti u odnosu na nalaz prethodno pomenute studije trend smrtnosti nakon STEMI tokom perioda praćenja opada. U posmatranoj studiji stopa smrtnosti u prvoj nedelji od STEMI je iznosila 5,33%. U toku prve godine praćenja stopa mortaliteta je iznosila 10,25 %, da bi tokom narednih godina praćenja stopa kardiovaskularnog mortaliteta bila manja i nije prelazila 2.1%. Na kraju praćenja stopa kardiovaskularne

smrtnosti je iznosila 15.98 %. Tokom četvorogodišnjeg praćenja tri procenata ispitanika je preminulo od posledica nekardiovaskularne smrti.

Pored visokog rizika od prerane smrti, STEMI je takođe povezan sa rizikom od pojave velikih kardiovaskularnih događaja (pojavi moždanog udara, ponovnom infarktu miokarda i razvoju srčane insuficijencije). Studije su pokazale da je rizik od nastanka novih kardiovaskularnih događaja najveći u prvoj godini nakon STEMI nego u narednim godinama (Heitzler....2011; Jernsberg....2015; Rapsomaniki....2016). Iako se rizik u narednim godinama smanjuje on ostaje i dalje visok, i taj rizik zavisi od profila pacijenata (Johanson.....2017; AbuAssie....2016). Još jedan ozbiljan izazov u lečenju ovih pacijenata je i prisustvo koegzistirajućih hroničnih bolesti, koje su u mnogim slučajevima prouzrokovane istim faktorima rizika koji dovode do pojave koronarne arterijske bolesti (Jernberg...2015; Ozcan...2018). Prema nalazima nekoliko studija kao nezavisni prediktori loše prognoze su se izdvojili: godine starosti, prednja lokalizacija infarkta, sve klase srčane insuficijencije (Killip klase II-IV), prethodna koronarna bolest (prethodni infarkt miokarda, prethodni CABG), komorbiditeti (dijabetes mellitus, prethodni CVI, prethodna bubrežna slabost, prethodna anemija) (Terkelsen....2010; Hosseiny....2016; Ozcan....2018). Ova studija je pokazala da su se kao najznačajniji prediktori loše prognoze izdvojili: srčana slabost (Killip \geq 2); bubrežna slabost, šećerna bolest, godine starosti i višesudovna koronarna bolest.

Stope smrtnosti i morbiditeta nisu validne mere ishoda jer one ne odražavaju sve aspekte zdravlja (Desmedt...2013), stoga prioritet današnjeg lečenja treba da bude poboljšanje kvaliteta i dužine života pacijenata (Oldridge.....2005). Poznavanje prediktora kvaliteta života povezanih sa zdravljem kod pacijenata sa STEMI može pružiti indikacije za dalje intervencije, poboljšati stratifikaciju rizika u kliničkoj praksi i na kraju dovesti do poboljšanja sekundarne prevencije. Ova studija je pokazala da su pol, starost, prisustvo pojedinih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti kao i pojava velikih kardiovaskularnih događaja najznačajniji prediktori kvaliteta života nakon preživelog STEMI. Ovi nalazi su u saglasju sa dostupnom literaturom. Tako je Pettersen sa sar. u svojoj studiji pokazao da je kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom ženski pol prediktor lošijeg kvaliteta života (Pettersen.....2008); slične nalaze imamo i u studiji Vestin L i sar (1999). U studiji Diass sa sar. je pokazano da pored pola pojedini faktori rizika za koronarnu bolest kao što su hipertenzija i šećerna bolest mogu imati negativnog uticaja na kvalitet života (Dias.....2005). Takođe Jankowska-Polanska B je pokazala u svom radu da pored pola i godine starosti imaju

uuticaja na kvalitet života pacijenata sa preživelim srčanim udarom(Jankowska... 2016).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Lovic MB, Savic L, Matic D, Djordjevic D, Nedeljkovic I, Tasic I . **Predictive value of metabolic syndrome definitions in patients with myocardial infarction with ST segment elevation - are they all the same?** Acta Cardiol. 2018; 15:1-9. doi: 10.1080/00015385.2018.1424599.
2. Lovic MB, Djordjevic DB, Tasic IS, Nedeljkovic IP. **Impact of metabolic syndrome on clinical severity and long-term prognosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation.** Hellenic J Cardiol. 2018; S1109-9666(17)30540-7. doi: 10.1016/j.hjc.2018.02.002.
3. Milan B.Lović **PREDICTORS OF HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE THREE YEARS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION** Vojnosanitetski pregled (2017); Online First November, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP171011163L>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Povezanost rane primarne perkutane koronarne intervencije sa mortalitetom i kvalitetom života bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta“ Mr. dr Milana Lovića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos o značaju primene rane pPCI kod pacijenata sa STEMI na mortalitet, Podaci dobijeni iz ove doktorske disertacije pružaju saznanja i ukazuju na probleme u primeni rane pPCI kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom u našoj zemlji. Takođe ova studija na jasan i nedvosmislen način ukazuje na probleme u prijemu i transportu pacijenta sa STEMI u cilju postizanja što ranije primene pPCI. Rezultati ove studije ukazuju na mogućnosti poboljšanja načina lečenja pacijenata sa STEMI u skladu sa važećim preporukama. Dobijeni rezultati su od velikog ne samo naučnog, već i praktičnog značaja u cilju postavljanja nacionalne strategije organizacije zdravstvene službe za postupak u lečenju STEMI, kao i za postavljanje nacionalne reperfuzione strategije. Takođe dobijeni rezultati biće značajni i za praktični rad u cilju praćenja i rehabilitacije bolesnika sa STEMI. Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajućizaključci.

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 Mr dr Milana Lovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.06.2018. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Branko Beleslin

Prof. dr Petar Otašević

Prof. dr Ivan Tasić

Mentor:

Akademik Prof. dr Miodrag Ostojić
