

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

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:

„Uticaj karakteristika aterosklerotskog plaka procenjenih višeslojnom kompjuterizovanom tomografijom na ishod perkutane koronarne intervencije na račvama koronarnih arterija“

kandidata Mr dr Ivana Ilića, zaposlenog na Klinici za internu medicinu, Služba kardiologije, Kliničko-bolničkog centra Zemun. Mentor je Prof. dr Aleksandar N. Nešković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Biljana Putniković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Goran Stanković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Robert Jung, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Ivana Ilića napisana je na ukupno 65 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metodologija istraživanja, rezultati istraživanja, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno devet tabela i 11 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je opisan nastanak aterosklerotske lezije na račvama koronarnih arterija. Opisan je efekat, pored poznatih faktora rizika za ateroskleroza, hemodinamskih činilaca koronarne cirkulacije na nivou račvanja krvnog suda na nastanak aterosklerotskih suženja. Objasnjen je pojam stresa istežanja zida krvnog suda (ESS) i distribucija vrednosti ovog parametra u različitim zonama račve koronarnih arterija. Dalje je ukazano na specifičnu distribuciju i

nastanak aterosklerotskih suženja na mestima sniženog ESS. U daljem tekstu ovog poglavlja data je definicija bifurkacionih lezija (lezije na račvi koronarnih arterija), njihova učestalost, klasifikacija kao i aktuelne dileme vezane za interventno lečenje ovog entiteta. Posebno je naglašena kompleksnost lezija koje zahvataju obe grane bifurkacije, glavnu (MB) i bočnu granu (SB) – „prave“ bifurkacije. Predstavljena je uobičajena metoda perkutanog lečenja bifurkacija i potencijalni problemi u njihovom adekvatnom izvođenju.

U ovom poglavlju je, takođe, predstavljena višeslojna kompjuterizovana tomografija koronarnih arterija (CTCA), način njenog izvođenja i primena dobijenih nalaza. Dat je presek indikacija za primenu CTCA u detekciji koronarne bolesti, kao i mogućnosti i nedostaci njene primene u pojedinačnim kliničkim entitetima. Detaljno je objašnjena mogućnost primene CTCA u interventnoj kardiologiji, u proceni veličine i zahvaćenosti arterija aterosklerotskim lezijama, kao i kvalitativna procena ateroskleroze u posebnim entitetima kao što su hronične okluzije koronarnih arterija, pacijenti sa višesudovnom koronarnom bolešću, hirurški revaskularizovani pacijenti, pacijenti sa prethodno implantiranim stentovima. Na kraju dat je presek dosadašnjih istraživanja o primeni CTCA kod bifurkacija, gde je pokazano da CTCA može vrlo precizno proceniti važne parametre bifurkacione lezije kao što su uglovi između krvnih sudova koji čine bifurkaciju, veličinu grana bifurkacije kao i distribuciju i karakteristike aterosklerotskih lezija u samoj bifurkaciji. Opisana su istraživanja u kojima je pokazano da zahvaljujući karakterizaciji aterosklerotskog plaka, primenom CTCA, kod lezija glavnog stabla leve koronarne arterije se može predvideti nastanak komplikacija PCI. Utvrđeno je, na kraju da nema istraživanja koja se bave analizom aterosklerotskih lezija kod kompleksnih, „pravih“ bifurkacija i eventualnoj koristi od preproceduralne CTCA u ovoj grupi kompleksnih aterosklerotskih lezija.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Istraživanje treba da pokaže da li se određivanjem karakteristika „pravih“ račvi (bifurkacija) koronarnih arterija – dijametra arterija, stepena suženja, uglova između arterija koje čine račvu, lokalizacije i kompozicije aterosklerotskog plaka primenom višeslojne kompjuterizovane tomografije koronarnih arterija pre perkutane koronarne intervencije može predvideti nastanak značajnog suženja bočne grane nakon implantacije stenta tehnikom „provizorne“ implantacije stenta u glavnoj grani račve. Sekundarni ciljevi istraživanja se odnose na procenu mehanizma suženja bočne grane nakon „provizorne“ implantacije stenta u glavnu granu određivanjem kvantitativnih parametara glavne i bočne grane primenom dvodimenzionalnog programa za kvantitativnu analizu koronarnih arterija (QCA – quantitative coronary angiography). Takođe sekundarni cilj

istraživanje je ispitati sposobnost CTCA da adekvatno proceni kvalitativne i kvantitativne parametre aterosklerotskog plaka u poređenju sa kvantitativnom analizom i tkivnom karakterizacijom dobijenom primenom IVUS-a kod kompleksnih bifurkacionih lezija.

U poglavlju **metodologija istraživanja** je navedeno da se radi o prospektivnom opservacionom istraživanju koje je sprovedeno na Klinici za internu medicinu, Služba kardiologije, Kliničko-bolničkog centra (KBC) Zemun i uključeni su pacijenti sa stabilnom koronarnom bolešću i indikacijom za PCI „prave“ bifurkacione lezije sa značajnim suženjem većim od 50% na glavnoj i bočnoj grani. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, kao i Etičkog komiteta KBC Zemun. Na početku detaljno su opisani uključujući i isključujući kriterijumi za učešće u istraživanju. Dalje je detaljno opisana priprema pacijenta i procedura CTCA, kao i naknadna analiza dobijenih rezultata sa merenjem uglova bifurkacije, veličine krvnog suda i njegovog lumena, analiza denziteta aterosklerotskog plaka na uzdužnim i poprečnim presecima bifurkacije. Nakon toga je detaljno opisana procedura perkutane koronarne intervencije (PCI) počev od izbora katetera vodiča, plasiranja koronarnih žica, pripreme lezije i „provizorne“ implantacije stenta, kao i tretman bočne grane nakon implantacije stenta. Dat je pregled analize bifurkacije primenom QCA i IVUS-a sa merenjem kvantitativnih parametara bifurkacije u zoni „poligona konfluencije“, odnosno dela bifurkacije koju čine mesto razdvajanja glavne i bočne grane (karina bifurkacije) kao i tačke 5mm proksimalno i distalno u glavnoj grani, kao i referentne tačke bez vidljive ateroskleroze proksimalno i distalno u glavnoj grani i proksimalnom segmentu bočne grane. Na kraju je opisan metod koregistracije i poređenja kvantitativnih parametara bifurkacije između CTCA i IVUS-a. U metodologiji istraživanja naveden je i način postproceduralnog praćenja pacijenata sa uzimanjem laboratorijskih analiza kao i vremenski okvir praćenja pacijenata nakon otpusta iz bolnice. Pregledno je dat opis procene potrebnog uzorka istraživanja kao i opis primenjene statističke analize dobijenih podataka.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Poglavlje sadrži odgovarajuće tabele i slike koje upotpunjavaju tekst.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, sadrži rezime dobijenih rezultata istraživanja, prikaz podataka drugih istraživanja iz ispitivane oblasti sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 60 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Većina pacijenata je imala dvosudovnu koronarnu bolest [jednosudovna koronarna bolest – 17/70 (24,3%), dvosudovna – 43/70 (61,4%) i trosudovna koronarna bolesti 10/70 (14,3%)]. Većina bifurkacija se nalazila na teritoriji prednja silazna grana (LAD) – dijagonalna grana (D) u slivu leve koronarne arterije. Svi pacijenti su podvrgnuti PCI radijalnim pristupom. Nakon uspešne implantacije stenta u MB, kompromitacija SB definisana kao usporen koronarni protok TIMI<3 nastala je kod 17/72 bifurkacija(23.6%). Intervencija je u tom slučaju nastavljena bilo balon angioplastikom ostijuma SB (9/17, 52.9%) ili je implantiran stent u SB (8/17, 47.1%). Istraživanjem je pokazano da aterosklerotske lezije na strani račve bifurkacije MB i SB imaju manju incidenciju nastanka (31/72 u glavnoj grani i 18/72 u bočnoj grani prema 57/72 i 57/72, $p<0,001$) i manji denzitet u poređenju sa lezijama na lateralnim stranama obe grane bifurkacije (račva MB 115 ± 63 i SB 89 ± 73 HU prema 197 ± 191 i 132 ± 161 HU). Na nivou same račve bifurkacije – segment karine, pokazana je značajna korelacija između denziteta aterosklerotskog plaka na lateralnoj i strani račve kod glavne ($r=0.705$, $p<0,001$) i ostijuma bočne grane ($r=0.776$, $p<0,001$). Pokazano je da aterosklerotski plak koji zahvata celokupnu cirkumferenciju proksimalnog segmenta MB bifurkacije predstavlja nezavisni prediktor kompromitacije protoka u SB (TIMI<3) nakon implantacije stenta u MB tehnikom „provizorne“ implantacije stenta [3.962 (95% interval poverenja $1.170 - 13.418$) $p=0.027$]

Analizom „pravih“ bifurkacija primenom dvodimenzionalne QCA, pokazano je da je porast dijametra MB nakon PCI u odnosu na dijametar implantiranog stenta nezavisni prediktor kompromitacije protoka u SB [2.758 (95% interval poverenja $1.298 - 5.862$) $p=0.008$]. Poređenjem dobijenih podataka primenom CTCA i IVUS-a pokazano je da postoji solidna korelacija između ovih modaliteta u proceni veličine krvnog suda glavne grane bifurkacije (proksimalni segment $r = 0,272$, $p = 0,043$, segment račve $r = 0,373$, $p = 0,005$, distalni segment $r = 0,334$, $p = 0,012$, segment minimalnog dijametra $r = 0,321$, $p = 0,016$), ali da ova korelacija nije adekvatna kada je u pitanju procena lumena krvnog suda (proksimalni segment $r = 0,183$, $p = 0,177$, segment račve $r = 0,274$, $p = 0,041$, distalni segment $r = 0,194$, $p = 0,153$, segment minimalnog dijametra $r = 0,010$, $p = 0,944$) i remodelovanja (proksimalni segment $r = -0,141$, $p = 0,301$, segment račve $r = 0,250$, $p = 0,063$, distalni segment $r = 0,369$, $p = 0,005$, segment minimalnog dijametra $r = 0,002$, $p = 0,989$). Kada je u pitanju tkivna karakterizacija primenom IVUS-a, postoji solidna korelacija samo procenta kalcifikovanog

plaka sa srednjim vrednostima denziteta plaka procenjenog primenom CTCA na svim nivoima MB bifurkacije (proksimalno $r = 0,307$, $p = 0,024$; karina $r = 0,469$, $p = 0,008$; distalno $r = 0,339$, $p = 0,024$; segment minimalnog dijametra $r = -0,309$, $p = 0,025$). Ovakva korelacija ne postoji za druge komponente procenjene IVUS-om: fibrozni, lipidni i nekrotični plak. Sa druge strane postoji značajna korelacija zbira procenata nekalcifikovanih lezija procenjenih IVUS-om i prema denzitetu grupisanih u kategorije plakova procenjenih primenom CTCA (proksimalni segment $r = -0.351$, $p = 0.009$; segment račve $r = -0.259$, $p = 0.056$; distalni segment $r = -0.305$, $p = 0.044$; segment minimalnog dijametra $r = -0.219$, $p = 0.115$). U grafičkom prikazu Bland – Altmanova analiza pokazuje da su razlike između CTCA i IVUS-a u proceni veličine lumena na proksimalnom segmentu bifurkacije 11,27% i krvnog suda 11,6%, na nivou karine 34,87% i 4,79%, na nivou distalnog segmenta bifurkacije 30,77% i 6,05% i na nivou MLD 69,59% i 28,18%. Postoji značajan porast markera nekroze miokarda – troponina I nakon 24h od PCI kod bifurkacija na kojima je došlo do pogoršanja protoka u SB TIMI<3 ($6.55 \pm 12.03 \text{ ng/ml}$ prema $0.98 \pm 1.69 \text{ ng/ml}$, $p=0.003$)

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do sada nije bilo istraživanja koja su ispitivala karakter značajnih aterosklerotskih lezija koronarnih arterija koje zahvataju obe grane račve primenom CT koronarografije. Dosadašnja istraživanja su uključivala sve tipove bifurkacija, dok istraživanje Dr Ilića je uključilo isključivo kompleksne bifurkacije sa uznapredovalom aterosklerozom. U istraživanju je pokazano da plakovi na bifurkacionim lezijama imaju karakteristike koje su u skladu sa dosadašnjim istraživanjima Van Der Giessen i sar. (Eurointervention 2009), Grottuma i sar. (Atherosclerosis 1983) i Eshtehardija i sar. (J Am Heart Assoc 2012). Lezije su značajno ređe javljaju na mestima karine bifurkacije u MB i SB u poređenju sa lateralnim stranama, dok plakovi na lateralnim strana imaju značajno veći denzitet i sadrže više kalcijuma. Prisustvo značajne korelacije u denzitetu aterosklerotskih plakova na lateralnoj i strani karine na MB i SB podržava stav o kontinuiranom razvoju ateroskleroze na bifurkacijama koronarnih arterija i to tako da lezije na lateralnoj strani nastaju pre lezija na karini bifurkacije i da tokom vremena plakovi na lateralnoj strani evoluiraju i podležu kalcifikacijama, dok lezije na strani karine tek nastaju.

U istraživanju je pokazano da je cirkumferentni plak u proksimalnom segmentu MB nezavisni prediktor nastanka poremećaja protoka u SB. Ovakva povezanost može biti posledica velikog

volumena aterosklerotskog plaka u proksimalnom segmentu bifurkacije, koga implantacija stenta u MB pomera u pravcu ostijuma SB, što dodato na već prisutno suženje ostijuma SB, rezultira u kompromitaciji ostijuma SB (Aliabadi i sar. Am J Cardiol 1997; Gwon i sar. Eurointervention 2015). Rezultat istraživanja je saglasan sa velikim registrom intervencija na koronarnim bifurkacijama gde je pokazano da je značajno suženje proksimalnog segmenta MB bifurkacije povezano sa kompromitacijom SB (Hahn i sar J Am Coll Cardiol 2013). Retrospektivno istraživanje Parka i sar. (Radiology 2014) identifikovalo je debljinu aterosklerotskog plaka na strani karine u proksimalnom segmentu MB kao nezavisni prediktor okluzije SB. Studija Kinija i sar. (JACC Cardiovasc Interv 2016) sa primenom optičke koherentne tomografije (OCT) pokazala je da su bifurkacije kod kojih je došlo do okluzije SB imale značajnije dijametar suženje proksimalnog segmenta MB.

Primenom 2D QCA pokazano je da je samo količnik referentnog dijametra MB nakon PCI i dijametra implantiranog stenta nezavisni prediktor ishoda kompromitacije ostijuma SB. Ovakav odnos je verovatno posledica ekspanzije MB i uvećanja dijametra, odnosno volumena MB nakon implantacije stenta koja dovodi do pomeranja tkivnih struktura karine u pravcu ostijuma SB izazivajući njegovu opstrukciju. Istraživanje Xua i sar. (Circ Cardiovasc Interv 2012) u kome su IVUS-om ispitivane MB i SB pre i nakon intervencije, pokazalo je da nakon intervencije dijametri i volumeni rastu u MB, dok se suprotno dešava sa ostijumom SB. Generalno u istraživanju je pokazano odsustvo odlične korelacije između dobijenih rezultata u merenju površine krvnog suda između CTCA i IVUS-a. Prisutna je razlika u proceni lumena krvnog suda, a diskrepanca je najviše izražena na mestu minimalnog lumen dijametra gde prelazi 2mm^2 za lumen i preko 3mm^2 za veličinu krvnog suda. Ovakvi rezultati su veoma slični rezultatima dobijenim u studiji Vorosa i sar. (JACC Cardiovasc Interv 2011). Ekstremi vrednosti denziteta aterosklerotskih plakova u smeru kalcifikantnih plakova su doveli do značajnosti razlika u merenjima površine lumena i zida krvnog suda. Densitet kalcijuma na CT kontrastnim snimcima približava se denzitetu kontrastnog sredstva i zbog intenzivnog signala otežava tačno određivanje granica lumena i krvnog suda. Značajan broj istraživanja pokazao je da su kalcifikacije koronarnih arterija često povezane sa nepreciznostima procene veličine i strukture aterosklerotskog plaka na CTCA (Ghekiere i sar. Int J Cardiol 2016; Noll i sar. J Comput Assist Tomogr 2017; Kruk i sar. JACC Cardiovasc Imaging 2014). Retrospektivno istraživanje Muzzarellija i sar. (Eur J Radiol 2016) pokazalo je da, pored prisustva kalcifikacija i suženja na LAD, prisustvo bifurkacione lezije je nezavisni prediktor neslaganja u proceni značajnog suženja većeg od 70% između CTCA i invazivne koronarografije. Navedena istraživanja objašnjavaju nepreciznosti, u proceni kvantitativnih

parametara bifurkacije primenom CTCA u odnosu na IVUS kao standard, primećene u istraživanju obzirom da ispitivana grupa sadrži „prave“ bifurkacije sa uznapredovalom aterosklerotskom bolešću i veličinom krvnih sudova koja pogoduje nastanku nepreciznosti merenja.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Ilic I, Vidakovic R, Janicijevic A, Stefanovic M, Kafedzic S, Cerovic M, Milicevic D, Obradovic G, Jovanovic V, Stankovic I, Putnikovic B, Neskovic AN. The increased main branch to stent diameter ratio is associated with side branch decreased coronary flow in "true" coronary artery bifurcations treated by "provisional" stenting – a two-dimensional quantitative coronary angiography study; *Vojnosanit pregl* 2018; Online First March, 2018. <https://doi.org/10.2298/VSP171228033IM23>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj karakteristika aterosklerotskog plaka procenjenih višeslojnom kompjuterizovanom tomografijom na ishod perkutane koronarne intervencije na račvama koronarnih arterija“ dr Ivana Ilića, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju nastanka i razvoja aterosklerotskih lezija na račvama koronarnih arterija, kao i ishodima perkutanog lečenja ovog entiteta. Primena više metoda vizualizacije i kvantifikacije parametara vezanih za račvu koronarnih arterija (CT koronarografija, intravaskularni ultrazvuk, dvodimenzionalna koronarna analiza) omogućila je uvid u povezanost distribucije lezija i kvantitativnih podataka račve sa nastankom negativnog ishoda perkutanog lečenja. Primenom savremene kompjuterizovane tomografske koronarografije u ovoj populaciji pacijenata dobijen je precizan uvid u nastanak i distribuciju kompleksnih, uznapredovalih aterosklerotskih lezija na samoj račvi i njihov efekat na ishod interventnog lečenja. Pokazano je da je cirkumferentni plak u proksimalnom segmentu glavne grane račve povezan sa nastankom kompromitacije ostijuma bočne grane račve u prisustvu suženja ostijuma bočne grane. Istraživanje je pokazalo nedostatke CT koronarografije u proceni veličine lumena i spoljne membrane krvnog suda u odnosu na intravaskularni ultrazvuk usled izraženih kalcifikacija krvnog suda. Primenom dvodimenzionalne koronarne analize potvrđena je teza da preterana ekspanzija glavne grane račve nastala kao posledica implantacije koronarnog stenta značajno utiče na kompromitaciju ostijuma bočne grane.

Istraživanje suštinski afirmiše primenu vizualizacionih dijagnostičkih tehnika u planiranju i pripremi interventnog lečenja kod kompleksnih aterosklerotskih lezija na račvama koronarnih arterija.

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 Ivana Ilića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 18.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Biljana Putniković

Prof. dr Goran Stanković

Prof. dr Robert Jung

Mentor:

Prof. dr Aleksandar N. Nešković
