

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.03. 2016 godine, broj 5940/3 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Uticaj stepena inhibicije funkcije trombocita nakon primene dvojne antiagregacione terapije na ishod bolesnika le enih elektivnom perkutanom koronarnom intervencijom“**

kandidata mr sci med dr Mirka oli a, zaposlenog na Institutu za kardiovaskularne bolesti “Dedinje” u Beogradu, kao lekar specijalista interne medicine i subspecijalista kardiologije. Mentor je Prof. dr Igor Mrdovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik Prof. dr Miodrag Ostoji , profesor emeritus, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Rade Babi , vanredni profesor, Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Mihajlo Mati , redovni profesor u penziji, Medicinskog fakulteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci med Dr Mirka oli a napisana je na 112 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, radna hipoteza i cilj istraživanja, materijal i metode, rezultati rada, diskusija, zaklju ci i reference. U disertaciji se nalazi ukupno 5 grafikona, jedan dijagram, 57 tabela i 3 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je kratko opisan razvoj adjunktivne antiagregacione terapije od po etaka interventne kardiologije do danas. Zatim je dat osvrt na prepoznavanje krvarenja kao zna ajnog klini kog problema. Navedena je uloga i zna aj testova funkcije trombocita u otkrivanju, pre svega, bolesnika rezistentnih na dvojni antiagregacionu terapiju i sledstveno podložnih trombozi, a u novije vreme, i onih, koji imaju preterano nisku reaktivnost trombocita na antiagregacionu terapiju i sklonost ka krvarenju. Navedene su razli ite definicije i klasifikacije krvarenja. Kona no je opisana i povezanost velikih krvarenja sa povišenim mortalitetom i opisana je uloga transfuzija krvi u savremenoj medicini.

**Radna hipoteza i ciljevi** studije su precizno definisani. Primarni cilj studije bio je da se ispita prediktivni zna aj merenja inhibicije funkcije trombocita metodom impedansne agregometrije multiplim analizatorom funkcije trombocita «Multiplate» (Dynabyte GmbH, Minhen, Nema ka), za pojavu krvarenja nakon 30 dana i nakon 12 meseci od elektivne PCI sa ugradnjom stenta, nakon koje je primenjena dvojni antiagregaciona th aspirinom i klopidogetrelom. Sekundarni cilj studije je bio da se vidi u estalost tromboti nih neželjenih sr anih doga aja (nefatalni infarkt miokarda, kardiogena smrt, nekardiogena smrt, cerebrovaskularni insult, perkutana revaskularizacija ciljnog krvnog suda, hirurška revaskularizacija i rehospitalizacija zbog sr anih uzroka) i ispita uticaj stepena inhibicije funkcije trombocita na nastanak ovih doga aja.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je studija izvedena na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Protokol istraživanja je odobren od strane Eti kih Komiteta Instituta Dedinje i Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Navedeni su razlozi i broj pacijenata koji su isklju eni iz studije kao i kona an broj bolesnika koji je ušao u studiju. Precizno su definisani kriterijumi za uklju ivanje i isklju ivanje iz studije. Dat je protokol davanja dvojne antiagregacione terapije. Detaljno je opisana tehnologija multiplejt impedansne agregometrije, tehnika i protokol uzimanja uzoraka krvi.

Detaljno je opisana tehnika perkutane koronarne intervencije sa ili bez ugradnje stenta. Precizno je data definicija krvarenja, kao primarnog ciljnog događaja u studiji, za koju je korištena najnovija BARK (BARC - Bleeding Academic Research Consortium) klasifikacija. Prema ovoj klasifikaciji, krvarenja su podjeljena u zavisnosti od težine, kliničkih okolnosti i intenziteta te su podijeljena u 5 grupa. Zbog statističke analize, manje teške epizode krvarenja, definisane kao BARC 1 i 2, su tretirane kao jedna grupa. Teža krvarenja, definisana kao BARC 3 i 5, su tretirana kao druga posebna grupa krvarenja. Veoma precizno je data definicija trombotičkih događaja kao sekundarnih ciljnih događaja u studiji: nefatalni infarkt miokarda, kardiogena i nekardiogena smrt, tromboza stenta [po definicijama akademskog istraživačkog konzorcijuma (Academic Research Consortium)] cerebrovaskularni insult, ponovna perkutana revaskularizacija ciljnog krvnog suda, hirurška revaskularizacija, rehospitalizacija zbog sranih uzroka. Ovi događaji posmatrani su pojedinačno, kao i kumulativno kao kombinovani neželjeni srani događaji (KMACE). Data je metodologija kliničkog praćenja bolesnika. Detaljno je opisano koji su statistički testovi korišteni i u kojim situacijama.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati uz korištenje velikog broja jasnih i preglednih tabela.

**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. Korištena **literatura** sadrži spisak od 227 referenci.

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

U radu Dr Mirka Čolića, je pokazano da se testiranje funkcije trombocita u zavisnosti od vrste antiagregacione terapije neposredno pre, i 24h nakon PCI, može koristiti za procenu rizika od krvarenja nakon elektivne PCI. Preterana inhibicija funkcije trombocita nakon primene standardne dvojne antiagregacione terapije aspirinom i klopidogrelom kod nekih bolesnika, može dovesti do pojave krvarenja. Ovaj rizik je dugoročan, proteže se na mesece nakon PCI. Najčešća krvarenja kod elektivne PCI su blaga krvarenja. Ova krvarenja ne utiču na mortalitet. Njihov značaj se sastoji u tome da ona mogu biti uzrok prevremenog prekida antiagregacione terapije i da mogu otkriti do tada okultno, drugo obolenje (np. neoplazma). Fatalna krvarenja u elektivnoj PCI, iako ređa, udružena su sa povišenim kardiovaskularnim mortalitetom i morbiditetom. Ona su kod bolesnika u studiji bila značajno češća kod

istovremene preterane inhibicije i na aspirin i na klopidogrel, što se manifestovalo istovremenom pripadnoš u najnižem kvartilu vrednosti testova i ASPI i ADP. Prediktori svih i blagih krvarenja su: ženski pol, niža telesna težina, prethodno preležani infarkt i vrednost testa ADP nakon PCI ispod medijane.

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

Iako malobrojna, teža BARC 3 krvarenja, i pored elektivne prirode bolesnika u studiji, su imala uticaj na prognozu, i bila su udružena sa pove anim kardiojenim mortalitetom. Ovo je u skladu sa podacima iz literature. Tako [Mosku i (Moscucci) i sar., 2003] u Grejs (GRACE) registru akutnih koronarnih sindroma (AKS) pronalaze da bolesnici sa AKS i teškim krvarenjem imaju zna ajno više stope mortaliteta u pore enju sa pacijentima bez krvarenja. Tako e, [Stoun (Stone) i sar., 2006] u Akuiti (Aquity) studiji su pokazali da je teško krvarenje zna ajan prediktor 30-dnevnog mortaliteta.

Relativno visoka u estalost KMACE (7,5%) u studiji je pre svega prouzrokovana ura unavanjem i rehospitalizacije zbog sr anih uzroka u kombinovani doga aj. Kada se ova varijabla oduzme, i u obzir uzmu samo „tvrđi“ doga aji, dobija se znatno niža stopa od 2,7%. Drugi uzrok izvire iz same prirode svakodnevne prakse na Institutu Dedinje, gde dominiraju klini ki stabilni, ali angiografski veoma teški bolesnici, sa kompleksnim anatomijama, koji su ili odbijeni za hirurško le enje ili su upu eni iz sekundarnih centara radi revaskularizacije na Institut Dedinje kao veoma kompleksni. Stopa KMACE dobiena u studiji, je uporediva sa radom [Legalerija (Legalery) i sar., 2005] gde su stabilni bolesnici le eni putem PCI imali kombinovanu jednogodišnju stopu smrti, AKS i ponovne revaskularizacije od 6%, i [FAME-2 studijom, De Brojn (De Bruyne B) i sar., 2012], gde je u FFR navo enoj PCI kohorti bolesnika, kumulativna jednogodišnja stopa smrti, infarkta i urgentne revaskularizacije iznosila 4,3%.

U studiji autori su pokazali da je ukupna stopa svih krvarenja iznosi 19%, stopa BARC 2 krvarenja, koja ne zahtevaju medicinsku intervenciju, iznosi 18%, dok stopa BARC 3 krvarenja, koja zahtevaju medicinsku intervenciju, iznosi 1%. Zapravo, registrovano je samo jedno BARC tip 5a, verovatno intrakranijalno krvarenje koje je bilo fatalno, i ono ini 1% svih krvarenja. Razlike u ukupnoj stopi krvarenja mogu se objasniti razli itim definicijama krvarenja. U studiji [Montaleskoa (Montalescot) i sar., 2006] iz Stipl (Steeple) istraživa ke grupe, stopa svih krvarenja na nefrakcionisanom heparinu iznosi 8,5%, dok stopla teških krvarenja iznosi 2,8%. U studiji Dr oli a koriš ena je BARC klasifikacija i

definicije krvarenja, koje jasno izdvajaju i mala krvarenja koja ne zahtevaju posebnu medicinsku intervenciju. Ona su u ispitivanoj populaciji bila najčešća. Uestalost krvarenja koja zahtevaju medicinsku intervenciju (BARC 3) uzetih zajedno, se značajno ne razlikuje u odnosu na podatke iz literature. U nedavnoj prospektivnoj validaciji bolesnika u Prodigy studiji, [Vranksa (Vranckx) i sar., 2014], ukupna dvogodišnja stopa krvarenja iznosila je 7,1%; BARC=2 krvarenja 3,8%; BARC=3 ili 5 krvarenja 3,3%. Naša stopa BARC 2 krvarenja od 22/481 (4,5%) je uporediva sa ovim rezultatima. Stopa BARC 3 krvarenja je niža u radu Dr. Oli a zbog elektivne prirode bolesnika sa razliku od 75% bolesnika sa AKS u Prodigy studiji. Udeo teških krvarenja raste sa porastom udela AKS pacijenata gde su dobijene incidencije krvarenja, najpribližnije onoj, utvrđenoj u REPLACE-2 studiji, [Linkofa (Lincoff) i sar., 2003], koja ima najmanji udeo ovih bolesnika (44%). U njoj je jednomesečna stopa TIMI velikih krvarenja iznosila 0,7%.

Ženski pol je u radu Dr. Oli a snažan prediktor svih i blagih krvarenja. Autori su pokazali da je niska telesna težina bila statistički značajno niža kod blagih (BARC 2) krvarenja. Ovi podaci u skladu su sa nalazima [Stoun (Stone) i sar., 2006] i [Linkofa (Lincoff) i sar., 2003], gde je pokazano da su niska telesna težina i ženski pol nezavisni prediktori krvarenja.

Rad Dr. Oli a je pokazao povezanost niske rezidualne reaktivnosti trombocita (LPR) zavisne od ADP-a i svih i BARC 2 krvarenja. Prosečne vrednosti multiplejt ADP testa bile su statistički značajno niže u grupi sa krvarenjem u poređenju sa grupom bez krvarenja. Ovo je u skladu sa rezultatima [Kuizeta (Cuisset) i sar., 2009], koja je pokazala povezanost LPR i krvarenja nakon otpusta bolesnika sa NSTEMI AKS. Rezultati dobijeni u radu Dr. Oli a, u suprotnosti su sa rezultatima ADAPT-DES studije, [Stouna (Stone) i sar., 2013] koja nije pokazala ovu povezanost.

U radu Dr. Oli a i saradnika, nije mogla biti utvrđena prazna vrednost za krvarenja, iako su prosečne vrednosti ADP testova pre i nakon PCI, bile statistički značajno niže u grupi sa krvarenjem, u poređenju sa grupom bez krvarenja. Razlog za ovo je heterogena distribucija vrednosti ADP testa u grupama sa i bez krvarenja i elektivna priroda ispitivanih bolesnika. Uprkos ovom nedostatku, rezultati ovog rada su jedinstveni, u smislu da je pokazano da je LPR na klopidogrel povezana i sa malim, BARC 2 krvarenjima. Ovakvi rezultati su u suprotnosti sa radom [Sibinga (Sibbing) i sar., 2010] u kome nisu nađene razlike između grupa sa LPR i drugih pacijenata, kada je u pitanju uestalost malih krvarenja. Istovremeno,

rezultati Sibingove studije su i objašnjenje za nepronalaženje prazne vrednosti za mala krvarenja. U radu Dr oli a, pacijenti sa visokom rezidualnom reaktivnoš u trombocita (HPR) na klopidogetrel su imali zna ajno nižu u estalost svih i BARC 2 krvarenja u pore enju sa pacijentima bez HPR, što je u skladu sa rezultatima ADAPT-DES studije, [Stouna (Stone) i sar., 2013]. Pokazano je da je istovremena pripadnost najnižem kvartilu vrednosti testova ASPI i ADP nakon PCI, udružena sa visoko statisti ki zna ajno ve om u estaloš u težih, BARC 3 krvarenja u elektivnoj PCI što, koliko je poznato autorima, do sada nije opisivano.

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

1. Mirko D. oli , Branko M. alija, Bratislav M. Milosavljevi , Aleksandra G. Grdini , Lazar G. Angelkov, Dragan Ž. Sagi , Peter Kruzliak, Jelena M. Marinkovi , Rade M. Babi , Igor B. Mrdovi . Low on-treatment platelet reactivity predicts long-term risk of bleeding after elective pci. (J Interven Cardiol 2015;28:531–543).

#### **E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Utica j stepena inhibicije funkcije trombocita nakon primene dvojne antiagregacione terapije na ishod bolesnika le enih elektivnom perkutanom koronarnom intervencijom**“ Dr Mirka oli a predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju uticaja dvojne antiagregacione terapije na pojavu krvarenja kod bolesnika sa elektivnom PCI i ugra enim stentom. Odgovor bolesnika na antiagregacionu terapiju nije uniforman ve je individualno zavisano, i može se proceniti i predvideti pomo u testova funkcije trombocita. Najve i doprinos ove disertacije ogleda se u tome što je pokazana povezanost niske reaktivnosti trombocita sa blagim krvarenjima u elektivnoj PCI. Pored toga, originalan doprinos predstavlja nalaz da su bolesnici koji se istovremeno nalaze u najnižem kvartilu vrednosti za multiplejt ASPI i ADP test, odnosno imaju preteranu inhibiciju funkcije trombocita i na aspirin i na klopidogetrel, povezani sa dugoro no povišenim rizikom od težih krvarenja nakon elektivne PCI. Tre i originalan nalaz ogleda se u tome da su teža krvarenja, iako retka u elektivnoj PCI, udružena sa dugoro no gorom prognozom i povišenim mortalitetom. Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Posebnu vrednost predstavlja veliki broj uklju enih bolesnika u studiju, dugi period pra enja i primena savremene BARK klasifikacije krvarenja. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Mirka oli a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.04. 2016.

lanovi Komisije:

Akademik Prof. dr Miodrag Ostoji

---

Prof. dr Rade Babi

---

Prof. dr Mihajlo Mati

---

Mentor:

Prof. dr Igor Mrdovi

---