

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj 24. 12. 2015. godine, broj 5940/2, određena je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom: „**Značaj rane koronarografije i revaskularizacije u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije**“ kandidata mr dr Aleksandre Milošević, zaposlene u Urgentnom centru–Urgentna kardiologija Kliničkog centra Srbije.

Mentor je **prof. dr Zorana Vasiljević**, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji.

Komentor je **dopisni član SANU prof. dr Goran Stanković**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinike za kardiologiju KCS.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Prof. dr Branislav Stefanović**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinike za kardiologiju KCS.
2. **Doc. dr Vladan Vukčević**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinike za kardiologiju KCS.
3. **Prof. dr Mihailo Matić**, profesor Medicinskog fakulteta u Univerziteta Beogradu, u penziji.

Na osnovu detaljnog pregleda priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći izveštaj:

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Značaj rane koronarografije i revaskularizacije u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije“ napisana je na 130 stranu i podeljena u sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Ispitanici i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i

Literatura. Ilustrovana je sa 46 tabela, 13 grafikona i 2 slike. U poslednjem poglavlju iznet je pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 173 navoda.

UVOD je podeljen u 3 dela. U prvom delu je prikazano kako se menjala definicija akutnog infarkta miokarda 2000., 2007. i 2012. godine i kako su se usavršavali kriterijumi za dijagnostiku akutnog infarkta miokarda. U drugom delu su prikazane patoanatomske, kliničke i angiografske karakteristike akutnog infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI), kao i razlike u odnosu na akutni infarkt sa perzistentnom elevacijom ST-segmenta (STEMI). Takođe, u ovom delu su prikazani skorovi rizika kojima je procenjivan ishemijski rizik kod bolesnika sa NSTEMI. Treći deo je posvećen značaju invazivne terapije u lečenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta (ACS-NSTE), s obzirom na činjenicu da uprkos razlikama u ishemijskom riziku, do sada, u svim evropskim i američkim preporukama bolesnici sa NSTEMI su svrstani zajedno sa bolesnicima sa nestabilnom anginom pectoris (APNS) u okviru ACS-NSTE. Detaljno je prikazano kako su se menjali terapijski pristupi u lečenju bolesnika sa ACS-NSTE, hronološki od prvih preporuka evropskog udruženja kardiologa (ESC) za dijagnostiku i lečenje ACS-NSTE iz 2000. godine pa do poslednjih ESC preporuka objavljenih 2015. god., uz navođenje i diskusiju rezultata kliničkih, randomizovanih studija, metaanaliza, kliničkih registara koji su imali uticaj na osavremenjavanje istih. S posebnom pažnjom su analizirani rezultati kliničkih, randomizovanih studija, kojima je dokazana prednost primene rutinske invazivne terapije u odnosu na medikamentnu, tj. selektivno invazivnu terapiju, u lečenju bolesnika sa ACS-NSTE, zahvaljujući kojima je invazivna terapija postala nezaobilazna metoda u lečenju. U većini pomenutih studija, korist od rutinske invazivne terapije su uglavnom imali, ili je bila izraženija, kod bolesnika sa ACS-NSTE s visokim rizikom koji su imali povišene vrednosti troponina tj. bolesnika sa NSTEMI. Uvođenjem rutinske invazivne terapije u lečenje bolesnika sa ACS-NSTE, nametnulo se pitanje koje je optimalno vreme za primenu iste, s obzirom na činjenicu da ovi bolesnici predstavljaju jednu heterogenu grupu sa različitim ishemijskim rizikom i samim tim prognozom. Da li u prvim satima po postavljanju dijagnoze ili u različitim vremenskim intervalima zavisno od ishemijskog rizika? Naredne kliničke studije, koje su se bavile ovim problemom, imale su različite rezultate tako da je pitanje optimalnog vremena primene invazivne terapije kod bolesnika sa ACS-NSTE i dalje aktuelno. Na kraju uvoda je zaključeno da bi možda razdvajanje bolesnika sa NSTEMI i bolesnika sa APNS u narednim studijama dalo odgovor da li

kod bolesnika sa NSTEMI invazivna terapija treba da se primenjuje u prvim satima po postavljanju dijagnoze slično kao kod bolesnika sa STEMI.

PRIMARNI CILJ disertacije je bio da se ispita da li je kod bolesnika sa NSTEMI hitna invazivna terapija, u prva 2h, u odnosu na odloženu, unutar 72h, povezana sa manjim procentom novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda posmatranih zajedno u periodu do 30 dana. Sekundarni cilj je bio da se ispita da li je hitna, u odnosu na odloženu invazivnu terapiju povezana sa manjim procentom novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije posmatranih zajedno, kao i pojedinačno svakog od pomenutih neželjenih kardiovaskularnih događaja (NKVD) tokom 30-dnevnog perioda praćenja. Istovremeno, ispitano je da li hitna primena invazivne terapije povezana sa smanjenjem procenta novog infarkta i smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije posmatranih zajedno i pojedinačno jednako kod muškaraca i žena. Na kraju, analizirano je da li je hitna u odnosu na odloženu invazivnu terapiju bezbedna u pogledu rizika od krvarenja.

U poglavlju **ISPITANICI I METODE** detaljno je opisan protokol ispitivanja. Studija koja je rađena u okviru doktorata bila je prospektivna, randomizovana, akademska. Sprovedena je u koronarnoj jedinici Urgentnog centra i sali za kateterizaciji (gde je rađena dijagnostička koronarografija i perkutana koronarna intervencija) Klinike za kardiologiju KCS. Studija, koja je tema disertacije, je registrovana pod nazivom RIDDLE-NSTEMI (Randomized study of ImmeDiate versus DeLayedinvasivE intervention in patients with Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction) na ClinicalTrials.gov (NCT02419833). Rađena je uz poštovanje etičkih standarda. Studijom su obuhvaćena 323 bolesnika sa NSTEMI, u periodu od septembra 2009. god. do februara 2013. god., koji su ispunjavali kriterijume za randomizaciju. Bolesnici su randomizovani u odnosu na vreme izvođenja invazivne terapije u dve grupe: grupu za ranu odnosno hitnu invazivnu terapiju, u prva 2 sata, i grupu za odloženu invazivnu terapiju u toku 72 sata po randomizaciji bolesnika. Svim bolesnicima je ordinirana dvojna antiagregaciona terapija prema tekućim ESC preporukama za dijagnostiku i lečenje bolesnika sa ACS-NSTE iz 2007. god., kao i antikoagulantna i antiishemijska terapija. Nakon urađene dijagnostičke koronarografije, kod svih bolesnika kod kojih su postojali uslovi, urađena je primarna perkutana intervencija (PCI) sa ili bez ugradnje stenta, dok je kod bolesnika sa višesudovnom bolešću odluku o načinu revaskularizacije (PCI ili CABG) donosio srčani tim koji su sačinjavali interventni kardiolog,

ordinirajući kardiolog i kardiohirurg. Kod bolesnika koji su indikovani za CABG, ista je planirana što je ranije moguće, bez obzira kojoj su randomizacionoj grupi pripadali. Vrsta ugrađenih stentova (metalni ili stentovi sa lekom), kao i ordiniranje trećeg antiagregacionog leka (blokator receptora Gp IIb/IIIa), bila je diskreciono pravo invazivnog kardiologa. Ukoliko su bolesnici randomizovani u grupu za odloženu invazivnu terapiju imali anginozne tegobe, sa/bez promena u EKG-u i/ili uz porast kardiospecifičnih enzima, odmah su upućivani u salu za kateterizaciju. Podaci o bolesnicima (klinički, laboratorijski, angiografski) sakupljeni su prospektivno i uneti u jedinstvenu elektronsku bazu podataka. Iznete su precizne definicije neželjenih kardiovaskularnih događaja (NKVD) koji su praćeni: smrtni ishod, novi infarkt miokarda, refraktarna ishemija. Pojava navedenih NKVD je praćena tokom narednih 30 dana i podaci su prikupljeni za 100% bolesnika. Kod svih bolesnika praćena je pojava krvarenja kao neželjena komplikacija antitrombotične terapije i primenjene invazivne intervencije. Krvarenje je klasifikovano prema TIMI I GUSTO kriterijumima koji su se detaljno izloženi.

Statističkom analizom veličina ispitivanih grupa je određena statističkim metodama. Dobijeni podaci analizirani su klasičnim metodama deskriptivne i analitičke statistike. Numerička obeležja s normalnom raspodelom, koja je testirana testom po Kolmogor-Smirnow-u, prikazana su kao aritmetička sredina i standardna devijacija. Numeričke varijable koje nisu imale normalnu raspodelu prikazane su kao medijana i kvartili. Kategorijalne varijable su prikazane kao apsolutna učestalost i kao procentualne vrednosti. Varijable s normalnom raspodelom su testirane pomoću Studentovog t testa, dok je za varijable koje nisu imale normalnu raspodelu korišćen Mann-Whitney-test. Za testiranje kategorijskih obeležja korišćen je Pirsonov χ^2 test.

Za procenjivanje da li je hitna invazivna terapija nezavisni prediktor NKVD: smrtni ishod, novi infarkti refraktana angina, tokom 30 dana praćenja, korišćen je Cox-ov proporcionalni hazard model (*backward model Wald*). Prvo je univarijantnom Cox-ovom analizom ispitana značajnost hitne invazivne terapije kao i varijabli za koje je smatrano da mogu imati uticaj na ishod lečenja. Zatim su varijable, koje su univarijantnom analizom označene kao prediktori (kriterijum $p < 0.05$), uključene u Cox-ovu multivarijantnu analizu da bi se utvrdilo da li hitna invazivna terapija ostaje nezavisni prediktor. Nadalje, da bi se utvrdilo da li nezavisni prediktori dobijeni Cox-ovom multivarijantnom analizom imaju uticaj na značajnost hitne invazivne terapije urađena je uporedna analiza ROC krivih za invazivnu terapiju i drugih dobijenih nezavisnih prediktora. Ova analiza

predstavlja moć, tj. diskriminacionu sposobnost izračunatih Cox-ovih proporcionalnih regresionih modela. Kaplan-Meier-ovom krivim je ocenjeno vreme nastupanja neželjenih kardiovaskularnih događaja, kod obe grupe bolesnika (hitna vs odložena grupa) tokom perioda praćenja od 30 dana a za ispitivanje razlike između njih korišćen je log rank test.

Da bi se ispitalo da li hitna invazivna terapija ima isti značaj kod muškaraca i žena, prvo je testirano da li postoji razlika u osnovnim karakteristikama između randomizacionih grupa, pojedinačno kod žena i muškaraca, a zatim je multivarijantnom Cox-ovom analizom testirano da li je hitna invazivna terapija nezavisni prediktor za pojavu NKVD posebno kod muškaraca i žena.

Na kraju je analiziran koliki je procenat krvarenja prema TIMI I GUSTO klasifikaciji kod obe upoređivane grupe bolesnika.

Sve statističke analiza su urađena uz korišćenje programa IBM SPSS 21 i MedCalc V. 19.

REZULTATI su detaljno opisani i predstavljani u 46 tabela, 12 grafikona i 2 slike.

DISKUSIJA je napisana jasno i pregledno, uz detaljan prikaz sličnosti i razlika rezultata dobijenih u doktorskoj disertaciji u odnosu na rezultate drugih autora. Na osnovu toga kandidat je izneo svoje zaključke koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije.

ZAKLJUČCI sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

U poglavlju **LITERATURA** su navedene 172 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Analizom demografskih, kliničkih i angiografskih karakteristika pokazano je da su upoređivane grupe (hitna vs odložena) bile slične. Jedina razlika između grupa je postojala kod dijabetes melitusa i pušenja, naime dijabetičari su bili brojniji u grupi za odloženu invazivnu terapiju, dok su aktivni pušači bili češći u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Hipertenzija i povišeni lipidi su bili najčešće zastupljeni faktori rizika, infarkt donjeg zida je bio češći nego infarkt prednjeg zida, dok je najčešći nalaz na prijemnom EKG-u bila depresija ST-segmenta. Antiishemijska terapija je u sličnom procentu bila zastupljena u obe upoređivane grupe, izuzev nitrata koji su češće ordinirani kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Takođe grupe su bile slične po pitanju ishemijskog rizika procenjenog skorovima rizika TIMI, GRACE, PURSUIT i FRISC. Tokom hospitalizacije znaci srčanog popuštanja, novonastala aritmija

apsoluta kao i komorski poremećaji ritma su registrovani u sličnom procentu u obe upoređivane grupe. Dužina hospitalizacije (bilo da je u pitanju na odeljenju intenzivne nege ili ukupna) bila je značajno duža kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Angiografija je pokazala da je bez značajnih suženja bilo 3,1% bolesnika u grupi za hitnu i 2,5% bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju, dok je višesudovna bolest (≥ 2 krvna suda) registrovana kod 67,3 % bolesnika u grupi za hitnu i 73,9% bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Najčešće infarktna arterija je bila prednja descendenta arterija, dok je najčešća lokalizacija “culprit” lezije bila u proksimalnom delu arterije kod obe grupe bolesnika. TIMI protok 0–1 kroz infarktnu arteriju je imalo 32,2% bolesnika u grupi za hitnu i 23,1% bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju.

Nakon dijagnostičke koronarografije PCI sa ili bez ugradnje stenta, kao definitivna metoda revaskularizacije infarktna arterije, urađena je u značajno većem procentu kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju (79% vs 64,6%), dok je za CABG indikovano značajno veći procenat bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju (23,8 % vs 12,3%). Blokator GpIIb/IIIa receptora je ordiniran, tokom ili nakon PCI, značajno češće kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju.

Primarni cilj, novi infarkt miokarda ili smrtni ishod kombinovano, je zabeležen u značajno većem procentu kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju (13,0 % vs 4,3%). Analiza incidence novog infarkta ili smrtnog ishoda je pokazala da je najveća razlika između grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju bila pre kateterizacije (0 vs 11 bolesnika; hitna vs odložena grupa), dok nakon kateterizacije pa do kraja 30-dnevnog perioda praćenja razlika gotovo da ne postoji (7 vs 10 bolesnika; hitna vs odložena grupa).

Sekundarni cilj, novi infarkt miokarda, smrtni ishod ili refraktarna ishemija kombinovano, je značajno češće registrovan kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju (26,7% vs 6,8%). Novi infarkt miokarda je takođe značajno češće bio zastupljen kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju (9,9% vs 2,5%), kao i refraktarna ishemija (15,5% vs 3,7%) dok se procenat smrtnog ishoda nije razlikovao između upoređivanih grupa (3,1% vs 3,1%).

Podgrupna analiza, pojedinačno kod muškaraca, pokazala je da je hitna invazivna terapija dovela do značajnog smanjenja novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda kombinovano (2,6 % vs 13,2%), zatim novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano

(5.3% vs 20.8%) na račun značajnog smanjenja novog infarkta miokarda (0.9% vs 11.3%), dok nije imala uticaj na smanjenje smrtnog ishoda ili refraktarne angine pectoris pojedinačno. Kod žena primena hitne invazivne terapije nije imala uticaj na smanjenje procenta novog infarkta ili smrtnog ishoda kombinovano (8,3 vs 14,5%), ali je uticala na značajno smanjenje novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano (10.4% vs 38.2%) na račun značajnog smanjenja refraktarne ishemije (4.2% vs 29.1%). Multivarijantna analiza je pokazala da je pol nezavisni prediktor jedino za refraktarnu ishemiju, tj. da žene imaju veći rizik.

U studiji krvarenje je zabeleženo kod ukupno 7.1% bolesnika i to u nešto većem procentu kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju (9,3% vs 4.3%). Analizom bolesnika kod kojih se pojavilo krvarenje, uočeno je da su značajno zastupljenije bile žene, zatim da su bolesnici sa krvarenjem imali značajno niži BMI kao i da je najčešći način revaskularizacije bila PCI sa ugradnjom stenta. Veliko krvarenje, procenjeno TIMI klasifikacijom, kao i ozbiljno krvarenje, procenjeno GUSTO klasifikacijom, bilo je registrovano kod svega dva bolesnika, jedan bolesnik je bio u grupi za hitnu a drugi u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Kada je u pitanju malo i minimalno krvarenje, prema TIMI klasifikaciji, odnosno umereno i blago krvarenje, procenjeno prema GUSTO klasifikaciji, upoređivane grupe su se razlikovale jer je ova vrsta krvarenja bila značajno češće zastupljena kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Krvarenje je najčešće bilo vezano za pristupno mesto za koronarografiju (82.6%) koje je kod bolesnika u 99% slučajeva bila femoralna arterija.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije s rezultatima iz literature

Rezultati ove disertacije ukazuju da je hitna invazivna terapija povezana sa značajnim smanjenjem incidence novog infarkta miokarda i smrtnog ishoda u odnosu na odloženu invazivnu terapiju tokom 30-dnevnog perioda praćenja. Dobijena razlika je posledica značajno manjeg procenta novog infarkta miokarda u grupi za hitnu invazivnu terapiju, dok je smrtni ishod bio jednak između upoređivanih grupa.

Poređenje rezultata ove studije sa rezultatima kliničkih, randomizovanih studija u kojima je ispitivano optimalno vreme za primenu invazivne terapije kod bolesnika sa ACS-NSTE (hitna/rana vs odložena) je otežano zbog različitosti u dizajnu citiranih studija: različiti kriterijumi

za selekciju bolesnika, različit primarni cilj, različita definicija novog infarkta miokarda. Kada su u pitanju kriterijumi za uključivanje bolesnika, jedino su u studiji LIPSIA-NSTEMI, kao u disertaciji, uključeni bolesnici sa NSTEMI, dok su u ostalim studijama bili uključeni bolesnici sa ACS-NSTE pa se procenat NSTEMI bolesnika kretao od 46%–76%. Zatim, primarni cilj u svim studijama nije bio klinički; u studijama LIPSIA-NSTEMI i ABOARD primarni cilj je bio maksimalni porast kardiospecifičnih enzima, i to CK-MB aktivnosti u LIPSIA-NSTEMI studiji a troponina u ABOARD studiji. U studijama u kojima je primarni cilj bio klinički, sačinjavali su ga različiti neželjeni kardiovaskularni događaji: u TIMASC studiji: smrtni ishod, infarkt i moždani udar kombinovno, u studiji ISAR-COOL: smrtni ishod ili veliki infarkt miokarda kombinovno, u studiji ELISA-3: smrtni ishod, novi infarkt miokarda ili refraktarna ishemija kombinovno, u OPTIMA studiji: smrtni ishod, nefaralni infarkt miokarda ili neplanirana revaskularizacija kombinovno. Definicija novog infarkta se razlikovala između citiranih studija; klinički orjentisana definicija koja je podrazumevala anginozne tegobe uz elektrokardiografske promene i/ili porast kardiospecifičnih enzima jedino je korišćena u TIMASC studiji, dok je u ostalim novi infarkt definisan isključivo ili preko porasta kardiospecifičnih enzima ili pojave patoloških q zubaca u EKG.

Studija iz disertacije i ISAR-COOL studija su imale isti primarni cilj (smrtni ishod ili novi infarkt miokarda kombinovano). U obema je vreme između izvođenja rane i odložene intervencije bilo relativno dugo (59.6h vs 86h; studija vs ISAR-COOOL studija), duže nego u ostalim studijama u kojima se kretalo od 17–50h. U studiji LIPSIA-NSTEMi su, kao u studiji iz disertacije, uključivani bolesnici sa NSTEMI, ali u studiji LIPSIA-NSTEMI primarni cilj nije bio klinički. U TIMASC studiji, kao u studiji iz disertacije, dijagnoza novog infarkta miokarda je bila klinički orjentisana, ali primarni cilj nije bio isti.

Rezultati iz disertacije su najslikniji rezultatima ISAR-COOL studije. Pre svega u studiji ISAR-COOL, kao i disertaciji, smrtni ishod ili veliki infarkt miokarda kombinovano bio je zastupljen u značajno nižem procentu u grupi za hitnu invazivnu terapiju (5,9% vs 11,6%, hitna vs odložena) tokom 30-dnevnog praćenja. Zatim, u ISAR-COOL studiji, kao i u studiji iz disertacije, najupadljivija razlika između upoređivanih grupa u pogledu broja bolesnika koji su imali smrtni ishod ili veliki infarkt kombinovano bila je pre kateterizacije (1 vs 13 bolesnika: hitna vs odložena intervencija), dok nakon kateterizacije nije bilo razlike (11 vs 11 bolesnika). Relativno velika

razlika u vremenu između izvođenja hitne i odložene invazivne terapije, koja je postojala u obema studijama, sigurno je imala uticaja na veći procenat novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda kombinovano u grupi za odloženu intervenciju. U ostalim studijama koje su imale klinički primarni cilj rana/hitna nije pokazala benefit u odnosu na odloženu invazivnu terapiju (TIMASC studija: 9,6% vs 11,3%, ELISA-3 studija: 9,9% vs 14,2%; OPTIMA studija: 44% vs 27%).

Prednost što ranije primene invazivne terapije na prognozu bolesnika sa ACS-NSTE je pokazana u dvema velikim studijama, koje nisu bile dizajnirane u odnosu na vreme izvođenja invazivne terapije ali u kojima je urađena podgrupna analiza bolesnika kod kojih je urađena PCI. U SYNERGY studiji, podgrupna analiza bolesnika kod kojih je primenjena rana invazivna terapija je pokazala da je procenat smrtnog ishoda ili nefatalnog infarkta miokarda kombinovano tokom perioda od 30 dana manji (11,8% vs 14,0% vs 14,6% vs 14,7% vs 13,4% vs 15,6% vs 16,7 % vs 15,5%) ukoliko se invazivna terapija primeni što ranije (<6h, 6–12h, 12–18h, 18–24h, 24–30h, 30–36h, 36–42h i 42–48h), tako da su bolesnici kod kojih je invazivna terapija primenjena u prvih 6 sati imali najveću redukciju rizika. U ACUITY studiji podgrupna analiza bolesnika kod kojih je PCI bila definitivna metoda lečenja infarktne arterije pokazala je da je primena PCI nakon 24h značajno povezana sa povećanjem mortaliteta, novog infarkta ili neplanirane revaskularizacije kombinovano (7.9% vs 7.9% vs 10.4%, $p=0.02$, <8h vs 8–24h vs >24h).

U studiji iz disertacije procenat novog infarkta miokarda tokom 30-dnevnog praćenja iznosio je (2.5% vs 9.9%; hitna vs odložena grupa), dok je u citiranim studijama najveći procenat tokom praćenja zabeležen u OPTIMA studiji (60% vs 38%; hitna vs odložena grupa), zatim LIPSIA-NSTEMI studiji (16,5% vs 10,0%; hitna vs odložena grupa), ISAR-COOL studiji (5,9% vs 10,1 %; hitna vs odložena grupa), ABOARD studiji (9,1% vs 4.5%; hitna vs odložena grupa), TIMASC studiji (4,8 % vs 5,9%; rana vs odložena grupa), dok je najmanji zabeležen u ELISA-3 studiji (1,9 % vs 0,8%; rana vs odložena grupa). S obzirom na činjenicu da je u OPTIMA studiji infarkt miokarda definisan kao svako povećanje vrednosti CK-MB preko gornje fiziološke granice nije iznenađenje ovako visok procenat novog infarkta, dok se u LIPSIA-NSTEMI studiji visok procenat novog infarkta može delimično objasniti činjenicom da su bili uključeni isključivo bolesnici sa NSTEMI. Činjenica da je u TIMASC studiji, slično kao u studiji iz disertacije, korišćena klinička definicija novog infarkta daje osnovu za poređenje rezultata. Tokom perioda praćenja od 30 dana u TIMASC studiji (prethodno izneti procenat se odnosio na 6-mesečni period

praćenja što je bio primarni cilj studije) infarkt miokarda je registrovan kod 3,6% vs 4,1% bolesnika (rana vs odložena invazivna terapija). Niži procenat novog infarkta u studiji u disertaciji u grupi za hitnu invazivnu terapiju, u odnosu na TIMASC studiju (2,5% vs 3,6%), može objasniti ranijim izvođenjem invazivne terapije u studiji u disertaciji (1.4 h vs 14 h), dok veći procenat novog infarkta u grupi za odloženu intervenciju u studiji u disertaciji, u odnosu na TIMASC studiju (9,9% vs 4,1), posledica je kasnijeg izvođenja invazivne procedure u studiji iz disertacije (50h vs 61h), kao i činjenice da u studiju iz disertacije uključeni bolesnici sa većim ishemijskim rizikom, tj. NSTEMI.

Procenat smrtnog ishoda u studiji u disertaciji je bio veći nego u većini citiranih studija u kojima su ispitanici bili bolesnici sa ACS-NSTE što je očekivano s obzirom na činjenicu da bolesnici sa APNS, a koji su činili 24%–54% bolesnika u pomenutim studijama, imaju manji ishemijski rizik i stoga bolju prognozu. Refraktarna ishemija je u studiji iz disertacije bila u značajno nižem procentu zastupljena u grupi za hitnu invazivnu terapiju što je u skladu sa rezultatima citiranih studija (jedini izuzetak je studija ELISA-3:u kojoj nije registrovana značajnost).

Podgrupna analiza u odnosu na pol je pokazala da je ženski pol bio nezavisni prediktor jedino za refraktarnu ishemiju tj. da žene imaju veći rizik u odnosu na muškarce. Od citiranih studija u kojima je ispitivan uticaj hitne/rane u odnosu na odloženu invazivnu terapiju na pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja, jedino su u studijama TIMASC i ELISA-3 bili dostupni podaci o podgrupnoj analizi u odnosu na pol. U ELISA-3 studiji se pokazalo da kod žena, za razliku od muškaraca, rana invazivna terapija jeste povezana sa značajno nižim procentom novi infarkt miokarda, smrtni ishod i/ili refraktarna angina kombinovano, s tim što kada je u pitanju interakcija invazivne terapije i pola ne postoji značajnost (p-vrednost interakcije je 0,111). U TIMASC studiji podgrupna analiza pokazala je da ni muškarci ni žene nemaju korist od rane invazivne terapije u smislu značajnog smanjenja primarnog cilja (infarkt, smrtni ishod ili moždani kombinovano udar tokom 6-mesečnog praćenja), ali kada je u pitanju sekundarni cilj (infarkt, smrtni ishod ili refraktarna angina kombinovano u 6-mesečnom periodu) rana invazivna terapija dovodi do značajnog smanjenja rizika i kod muškarca i kod žena.

Rezultati studije su pokazali da je hitna primena invazivne terapije bezbedna koliko i odložene s aspekta velikog, prema TIMI klasifikaciji, i ozbiljnog, prema GUSTO klasifikaciji,

krvarenja što je skladu sa rezultatima citiranih randomizovanih studija u kojima je ispitivano optimalno vreme za primenu invazivne terapije kod bolesnika sa ACS-NSTE.

D) Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo teze

Objavljeni radovi

1. Aleksandra Milošević, Zorana Vasiljević, Dejan Milašinović, Jelena Marinković, Vladan Vukčević, Branislav Stefanović, Milika Asanin, Miodrag Dikić, Sanja Stanković, Goran Stanković. Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients; The RIDDLE-NSTEMI Study (Randomized Study of Immediate versus DeLayed invasive intervention in Patients with Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction) (rad je prihvaćen za publikovanje dana 05.11.2015. u JACC: Cardiovascular Interventions).

Rezimej objavljeni u stranim časopisima

1. Milosević A, Stanković G, Milašinović D, Vukčević V, Asanin M, Matić D, Dikić M, Stefanović B, Radovanović M, Vasiljević Z. Effects of immediate invasive strategy on occurrence of in-hospital bleeding in non-STEMI patients European Heart Journal. 2014; 35(Abstract Supplement): 987.
2. Milosević A, Stanković G, Milašinović D, Vukčević V, Dikić M, Asanin M, Stefanović B, Radovanović M, Vasiljević Z. Effects of immediate invasive strategy on occurrence of in-hospital major cardiovascular events in non-STEMI patients European Heart Journal. 2013; 34(Abstract Supplement): 1106.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Studija u doktorskoj disertaciji je prema dostupnim podacima iz literature jedina randomizovana klinička studija u kojoj je ispitivano optimalno vreme za primenu invazivne terapije kod bolesnika sa NSTEMI, a koja je imala klinički primarni cilj. Rezultati su pokazali da je osnovna prednost hitne primene invazivne terapije, u prva 2h, izbegavanje dalje progresije koronarne bolesti, kako u pogledu razvoja novog infarkta miokarda tako i pojave refraktarne ishemije tokom prvih dana hospitalizacije, tj. u prekateterizacionom periodu. Studija je potvrdila da ukoliko se invazivna terapija primenjuje u prvim satima po hospitalizaciji, lakše se uočava „culprit” lezija što rezultira većim procentom izvedene PCI. Važan zaključak studije je da primena hitne invazivne terapije ne nosi veliki rizik od pojave velikog, prema TIMI klasifikaciji, ili ozbiljnog, prema GUSTO klasifikaciji, krvarenja koje može biti posledica primene udarnih doza dvojne antiagregacione terapije i same intervencije. Najveći procenat minimalnog (prema TIMI klasifikaciji) i blagog (prema GUSTO klasifikaciji) krvarenja je bio vezan za pristupno mesto za koronarografiju, koja je kod bolesnika iz studije rađena isključivo femoralnim pristupom, te se ova komplikacija velikim delom može izbeći primenom radijalnog pristupa koji se danas u svetu sve više koristi. Takođe, bitan je nalaz da bolesnici iz grupe za hitnu invazivnu terapiju imaju značajno kraći boravak u bolnici. Međutim, ne sme se zanemariti činjenica da hitna invazivna terapija zahteva 24h raspoloživ tim za invazivnu proceduru kao i salu za kateterizaciju.

Smanjenje dalje progresije koronarne ishemije, tj. razvoja novog infarkta miokarda i refraktarne ishemije, sigurnost u pogledu rizika od velikog/ozbiljnog krvarenja, smanjenje dužine hospitalizacije uz veće angažovanje tima za invazivnu terapiju, čini hitnu invazivnu terapiju metodom izbora u lečenju bolesnika sa NSTEMI zaključak je disertacije. Rezultati koji čine deo ove doktorske disertacije prihvaćeni su za publikaciju novembra 2015. god. u američkom kardiološkom časopisu JACC-Cardiovascular Interventions.

F) Predlog komisije za ocenu završene doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom: „**Značaj rane koronarografije i revaskularizacije u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije**“, kandidata dr Aleksandre Milošević po svom sadržaju, jasno napisanom uvodnom delu, precizno definisanim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, sistematično iznetim rezultatima, argumentovanoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada, pa Komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Aleksandre Milošević i odobri javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Mentor

Prof. dr Zorana Vasiljević

Komentor

Prof.dr Goran Stanković

Članovi Komisije

Prof. dr Branislav Stefanović

Doc. dr Vladan Vukčević

Prof. dr Mihailo Matić

Beograd, 29 januar 2016 godine