

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/05, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**ISTRAŽIVANJE KARAKTERISTIKA ZDRAVSTVENOG SISTEMA I
BLAGOVREMENOSTI TERAPIJE U ZBRINJAVANJU BOLESNIKA SA AKUTNIM
KORONARNIM SINDROMOM U SRBIJI**

kandidata dr Nataše Mickovski Katalina, zaposleneu Institutu za javno zdravlje Srbije“Dr Milan Jovanovi Batut“ u Beogradu. Mentor je Prof. dr Zorana Vasiljevi , a komentor nau ni savetnik Dr Sla an Milanovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dejana Vukovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Sandra Šipeti Gruji i , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Viktorija Cuci , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji

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 doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Nataše Mickovski Katalina napisana je na ukupno 153 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi metode, rezultati, diskusija, zaklju ak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 30 tabela, 37 grafikona i etiri slike. Doktorska

disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, spisak skraćenica korištenih u tekstu, prilozi biografiju kandidata.

U **uvodu** je opisan akutni koronarni sindrom (AKS) kao jedan od najčešćih uzroka bola u grudima i hospitalizacije širom sveta. Navedena je definicija AKS, zajedno sa patofiziologijom, i detaljnim opisom klasifikacije AKS (akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom-STAIM; akutni infarkt miokarda bez ST elevacije-NSTAIM i nestabilna angina pectoris-NAP). Usled zasnovanosti disertacije na podacima registra, dat je i kratak pregled razvoja Registra za akutni koronarni sindrom Srbije (RAKSS) i njegove preteče, a sada najznačajnijeg izvora- Nacionalnog hospitalnog registra za akutni koronarni sindrom (HORAKS).

Takođe, zbog velikog značaja organizacije zdravstvene zaštite AKS bolesnika, opisani su svi njeni aspekti: prehospitarna zdravstvena zaštita i njeni segmenti (bolesnici, sistem službe hitne medicinske pomoći i lekari opšte medicine) i hospitalna zdravstvena zaštita. Dat je i predlog optimalne organizacije zdravstvene zaštite bolesnika sa AKS. Zbog „vremenske osetljivosti“ akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STAIM), u uvodnom delu je razmatran i značaj kako rane primene reperfuzione terapije, tako i vrste reperfuzije: primarne perkutane koronarne intervencije (p-PCI) ili fibrinolitičke terapije (FT).

Ciljevi rada su precizno definisani. Ispitivano je da li se bolesnici koji žive u Beogradu, Novom Sadu, Nišu i Kragujevcu razlikuju prema vremenu dolaska do koronarne jedinice u odnosu na bolesnike iz ostalih delova Srbije; takođe utvrđeno je koje su karakteristike bolesnika sa AKS povezane sa blagovremenim dolaskom do koronarne jedinice i koje su karakteristike bolesnika sa AKS povezane sa dolaskom do koronarne jedinice službom hitne medicinske pomoći (SHMP).

U poglavlju **metode** je navedeno da se radi o studiji preseka sprovedenoj na području Republike Srbije u periodu od 01.01.2008. - 31.12. 2011. godine, baziranoj na podacima hospitalnog registra za akutni koronarni sindrom u Srbiji (HORAKS). Opisani su populacija, jedinice posmatranja, izbor i veličina uzorka, kao i kriterijumi za uključivanje u studiju i isključivanje iz studije. Prema rezultatima nedavno objavljenih istraživanja analizirane su karakteristike AKS i STAIM bolesnika koje su povezane sa vremenom od početka pojave bola do prijema u periodu do 3 i posle 3 sata. Detaljno je opisan upitnik, koji je korišten kao instrument istraživanja, kao i sve analizirane grupe obeležja posmatranja. Opisan je i kvalitet podataka, kao i sve metode koje su korištene u analizi podataka. Ova studija je sprovedena u

skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Eti kog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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.

Zaklju aksažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 144 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati našeg istraživanja ukazali su da je u periodu do tri sata od pojave simptoma do prijema došlo 65,4% AKS, odnosno 66,1% STAIM bolesnika. U toku prva tri sata, p-PCI je sprovedena kod 25,0% STAIM bolesnika, a FT kod 37,0% STAIM bolesnika, dok je bez referfuzione terapije ostalo 43,7% STAIM bolesnika.

Prediktoriprijemau vremenu do trisataodpojavesimptomabilisu: bolnicekojegodišnjeproseznozbriinjavaju do 100 i od 301-500 AKS bolesnika, mestostalnogboravka u regionucentralnaSrbije, Vojvodine, BeogradaiNiša. Mestostalnogboravka u regionuŠumadijeiZapadneSrbije bio je prediktorprijema u vremenuprekotrisata, kaoiženski pol, uzrastbolesnika 64+godinainižeobrazovanje. AKS bolesnicisadijabetesomimalisu 14% ve uverovatno u da do uposle tri sata. Pozitivnaporodi naanamnezazakardiovaskularnebolesti, pušaihiperlipoproteinemija, prethodniinfarkt, dolazak SHMP, tipinimsimptomatologijai STAIM, kaoipovišenevrednostitrigliceridabilisuprediktoridolaska u vremenu do trisata.

Kod STAIM bolesnikaprediktorikojisubilipovezanasadolaskom u prva tri satabilisu: bolnicekoje u prosekugodišnjemajudo 100 AKS bolesnika, kaoi od 201-300 AKS bolesnika; mestostalnogboravka u CentralnojSrbiji, Vojvodini, BeograduiNišu, kaoi u regionuJugoisto neSrbije; poreme ajiritmaiprovo enjai FT bilisutako eprediktoridolaska u prva tri sataodpojave bola.

Prediktorikojisubilipovezanasadolaskomposletrisatakod STAIM bolesnikabilisu: bolesniciizruralnihisemiruralnihnaselja, bolesniciuzrasta64+godina,bolesnicisanižimobrazovanjem,bolesnicisadijabetesomisahipertenz ijom, kaoibolesnicisaatipi nimsimptomimaionikojima je ura enaprethodnap-PCI.

Prediktori dolaska SHMP kod AKS bolesnika bili su: ženski pol, uzrast 64+ godina, bolnice koje godišnje prose no zbrinjavaju do 100, od 201-300 i preko 500 bolesnika, mesto stalnog boravka u urbanom naselju generalno, zatim u Novom Sadu i Beogradu u regionu Jugoistočne Srbije. Nezavršena osnovna i viša škola bili su prediktori dolaska SHMP, kao i nasledni faktori fizičke neaktivnosti. U drugoprediktorima bili su: prethodna PCI, prethodni moždani udar, tip simptomatologije, dijagnoza infarkta miokarda, zatim vreme do trisatne od pojave bola, povišene vrednosti glukoze i smrtni ishod.

Prediktori dolaska SHMP kod STAIM bolesnika bili su sledeći: ženski pol, bolnice koje godišnje prose no zbrinjavaju do 100, od 201-300 i preko 500 bolesnika, mesto stalnog boravka u Nišu i Novom Sadu, uključujući i mesto stalnog boravka u regionu Vojvodine, srednja škola, odsustvo anemije u komorbiditetu i fizička neaktivnost i tip simptomatologije. Takođe, dolazak SHMP kod STAIM bolesnika bio je povezan sa većom primenom FT, sa dolaskom do bolnice u prvih tri sata od pojave simptoma, sa povišenom glikemijom i srčanom insuficijencijom.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Najbolji rezultati, u vidu boljeg kratkoročnog i dugoročnog preživljavanja i otkrivanja srčanog mišićnog tkiva, postižu se ukoliko se odgovarajuće farmakološke i mehaničke metode lečenja (reperfuzija) primene neposredno nakon pojave simptoma.

Nasuprot tome, odlaganje kontakta sa zdravstvenom službom, povezano je sa većim komplikacijama i smrtnošću (Berger i sar.;1999, Berger i sar.;1999, Simons i sar.;1986). Međutim, i pored višedecenijskog iskustva o značaju blagovremene terapije, vreme od pojave simptoma do definitivnog zbrinjavanja bolesnika sa AKS ostaje i dalje previše dugo da bi većina bolesnika dobila optimalnu terapiju (Mozer i sar.;2006).

Da bi se sačuvala funkcija miokarda, poželjno je da vreme od pojave simptoma do otvaranja obolele arterije (ukupno ishemijsko vreme) bude do dva sata. Ali, u Srbiji je u posmatranom periodu istraživanja prosečno vreme od nastanka bola do prijema bilo duže i povećalo se za 23 minuta i kod AKS i kod STAIM bolesnika. U ukupnom uzorku AKS bolesnika aritmetička sredina vremena od pojave simptoma do prijema iznosila je $M=203,4$ minuta. Kod STAIM bolesnika iznosila je $M=199,2$ minuta, a kod NSTAIM bolesnika $M=213,4$ minuta.

S druge strane, raniji i noviji radovi (Vidimski i sar.;2003, Bogati;2009, Armstrong i sar.;2013) su pokazali da je transport bolesnika iz opštih bolnica udaljenih područja do

bolnica sa PCI salom u akutnoj fazi AIM potpuno bezbedan. Za bolesnike kojima je data FT u prva tri sata od pojave simptoma, smanjenje mortaliteta je gotovo isto, kao i u grupi onih kojima je izvedena PCI posle 3 sata od pojave simptoma (Vidimski i sar.;2003, Bogati i sar.; 2009, Armstrong i sar.;2013). Bogati (2009) u svom radu, posve enom pitanju da li je vreme od po etka pojave bola do reperfuzije kod STAIM bolesnika klju ni modulator izbora terapije navodi da klini ka korist od FT u pore enju sa p-PCI može da se postigne ukoliko se FT primeni neposredno nakon pojave simptoma (u prvih tri sata od pojave simptoma). Izvan tog vremenskog okvira, Bogati isti e da raspoloživa istraživanja sugerišu da trajanje simptoma nema nikakvu ulogu u izboru reperfuzione terapije. Zbog toga se isti e da stateško izvo enje prehospitalne ili rane FT, uz istovremenu primenu antiromboti ke terapije, zajedno sa blagovremenom koronarografijom, rezultira u efektivnoj reperfuziji kod STAIM bolesnika koji su došli u prva tri sata nakon pojave simptoma i koji ne mogu da idu na p-PCI neposredno nakon pojave simptoma (Armstrong i sar.;2013).

Prethodni zaklju ak potvr en je i u našim rezultati, obzirom da su STAIM bolesnici sa PCI terapijom imali statisti ki zna ajnu korelaciju sa vremenom dužim od tri sata od po etka simptoma. Kod STAIM bolesnika koji su dobili FT, postojala je statisticki zna ajna korelacija sa vremenom dotri sata od po etka simptoma.

Iako je p-PCI kost-efektivnija u odnosu na FT, na teritoriji jedne zemlje mogu da se zapaze lokalne razlike u njenoj primeni (Vidimski i sar.;2010). U našoj zemlji su tako e registrovane lokalne razlike u izvo enju p-PCI, jer je p-PCI bila najdostupnija stanovnicima koji žive na teritoriji okruga gde se nalazi PCI centar, a prisustvo PCI sale je u našem istraživanju bilo najja i prediktor izvo enja ove procedure.

Tokom poslednje tri decenije sprovedeno je više nego 100 razli itih studija, koje su imale za cilj da identifikuju prediktore blagovremenog javljanja AKS bolesnika nakon pojave simptoma. Socijalno-demografske karakteristike bolesnika sa akutnim koronarnim sindrom, za koje je ustanovljeno da su povezane sa kasnijim dolaskom su: stariji uzrast, ženski pol, nizak socijalno-ekonomski status i nivo obrazovanja i mesto stalnog boravka u ruralnoj sredini (Terkelsen i sar.;2010). U odnosu na klini ke karakteristike, zabeleženo je da bolesnici sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom dolaze brže u odnosu na bolesnike sa akutnim infarktom miokarda bez ST elevacije i nestabilnom anginom pektoris (Gurviz i sar.;1997). U ve ini istraživanja su prethodna angina pektoris i dijabetes, povezani sa zakasnelim dolaskom bolesnika u bolnicu. Uopšteno, prisustvo hroni nih bolesti, kao što su

dijabetes, hipertenzija i hiperholesterolemija, uključujući i pripadnost kategoriji pušača, povezani su sa kasnijim dolaskom do bolnice (Dracup i sar.;1997). Kognitivni faktori, uključujući i interpretaciju situacije i okolnosti, mogu bitno da doprinesu kašnjenju, posebno kada postoji diskrepanca između postojećeg znanja i objektivnog iskustva. Zbog toga se bolesnici sa tipičnim simptomima, koji se u potpunosti poklapaju sa bolesnikovim postojećim znanjima o „holivudskoj drami u grudima”, ranije javljaju, za razliku od bolesnika sa atipičnom kliničkom slikom. Atipična klinička slika često rezultira nemogućnošću da se postojeći simptomi dovedu u vezu sa njihovim kardiološkim poreklom, usled čega bolesnici izgube u vremenu (MekMilan i sar.;2012, Dracup i sar.;1997, Boum i sar.;1999).

U našem istraživanju dobili smo slične podatke, kada je u pitanju vreme i povezanost sa različitim karakteristikama bolesnika. Kod AKS bolesnika vreme od početka pojave bola do prijema u bolnicu bilo je obično kraće kod bolesnika sa mestom stalnog boravka u gradu i kod bolesnika koji su imali dijagnozu STAIM. Vreme od početka pojave bola do prijema bilo je statistički značajno duže kod žena i kod bolesnika starijih od 64 godine, dok je statistički značajno kraće vreme zabeleženo kod najobrazovanijih. U odnosu na prethodnu anginu pektoris dobijeni su nešto drugačiji rezultati, jer među AKS bolesnicima sa i bez prethodne angine pektoris nije bilo razlike u vremenu dolaska do bolnice. Ali je, zato vreme od početka pojave bola do prijema bilo statistički značajno kraće kod bolesnika bez dijabetesa u odnosu na bolesnike sa dijabetesom.

Iako kontakt sa SHMP skraćuje kašnjenje, jer predstavlja poželjan vid inicijalne zdravstvene zaštite kod AKS i STAIM bolesnika, SHMP se nedovoljno koristi u mnogim zemljama, a samostalni dolazak bolesnika do urgentnog centra ili bolnice je veoma česta pojava (Vidimski i sar.;2010). Navodi se da u slučaju sumnje na infarkt primarni kontakt sa SHMP treba da iznosi od 80-90% (Fakson i Lenfant;2001, Kramliš;2000). I u našem radu samoinicijativni dolazak praktikovalo je 18,3% AKS bolesnika, a SHMP koristilo je 53,6% bolesnika.

U radu MekGina i sar. (2005), koji je istraživao trend prehospitalnog vremena i korišćenja SHMP kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (AIM) u SAD (4 okruga) u periodu od 1987-2000. godine, naglašeno je da je samo 38% AIM bolesnika prvo kontaktiralo SHMP. Autori su ustanovili i prediktore koji su bili povezani sa korišćenjem SHMP i u njih su spadali: ženski pol, uzrast preko 64 godine, prethodni moždani udar, dijabetes i nedostatak bola u grudima.

I u našem istraživanju dobili smo sli ne podatke, obzirom da je dolazak SHMP kod svih AKS bolesnika bio povezan sa ženskim pol, uzrastom 64+ godina, samestom stalnog boravka u urbanom naselju generalno, sapethodnm PCI, prethodnim moždanim udarom i tipu noma simptomatologijom. Kod STAIM bolesnika prediktoridolaska SHMP bilisu: ženski pol, mesto stalnog boravka u u gradu, tipu na simptomatologija, povišena glikemija i sr ana insuficijencija.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Vasiljevic Z, *Mickovski Katalina N*, Krljanac G, Panic G, Putnikovic B, Ostojic M, Stojanovic B and Milanovic S. Coronary care unit and primary percutaneous coronary reperfusion therapy in ST elevation myocardial infarction in Serbia from 2002 to 2008. J Cardiovas Med 2011;12:300-302.

E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Rezultati ovog istraživanja mogli bi da predstavljaju polaznu osnovu za usavršavanje dijagnostičko-terapijskih procedura kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, sa njihovim implementiranjem u sistem za upravljanje znanjem u kardiologiji Srbije sa ciljem da se unapredi zbrinjavanje bolesnika sa AKS.

Ovo istraživanje omogućilo je sveobuhvatno sagledavanje teritorijalnih razlika u pogledu zbrinjavanja bolesnika sa AKS, sa odgovarajućim implikacijama koje bi se pre svega odnosile na organizacione aspekte, odnosno reorganizaciju postojećeg sistema u zbrinjavanju bolesnika sa bolom u grudima u odnosu na lokalne okolnosti. Sveobuhvatnim sagledavanjem širokog dijapazona karakteristika bolesnika sa AKS, identifikovale bi se grupe pod visokim rizikom kasnog javljanja, kao i one grupe koje u slučaju pojave AKS ne koriste usluge SHMP, što bi omogućilo kreiranje posebnih interventivnih programa, koji bi pored obezbeđivanja određenih neophodnih informacija, sadržali u sebi i detaljan plan akcije u slučaju bolesnikove sumnje na razvoj AKS.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio sveobuhvatan, uz korišćenje različitih izvora informacija i analitičkih metoda, 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 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 Nataše Mickovski Katalina i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 27.06.2016.god.

lanovi Komisije:

Prof. dr Dejana Vukovi

Prof. dr Sandra Šipeti Gruji i

Prof. dr Viktorija Cuci

Mentor:

Prof. dr Zorana Vasiljevi

Komentor:

DrSla an Milanovi , nau ni savetnik
