

НАСТАВНО - НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Наставно-научног већа Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 11.09.2024. године, број 19/XXIX-3/2-БСА, именована је Комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Чиниоци повезани са појавом раних и касних крварења код болесника лечених од акутне плућне тромбоемболије”

кандидаткиње др Бојане Суботић Атанасковић, запослене у Клиници за кардиологију Војномедицинске академије у Београду.

Име и презиме	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Бранислав Стефановић, ментор	Редовни професор	Кардиологија	МФУБ
др Слободан Обрадовић, коментор	Редовни професор	Кардиологија	МФ ВМА

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Небојша Антонијевић	Ванредни професор	Кардиологија	МФУБ
др Драган Матић	Доцент	Кардиологија	МФУБ
др Зоран Јовић	Ванредни професор	Кардиологија	МФ ВМА

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторке дисертације

Докторска дисертација др Бојане Суботић Атанасковић написана је на 69 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, методологија, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 21 табела и 12 графикона. Докторска дисертација садржи и сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и списак објављених радова.

У Уводу су укратко изложени подаци о плућној тромбоемболији, укључујући дефиницију, патофизиолошке механизме и епидемиолошке податке. Наведена је класификација тежине болести према актуелним водичима, која је почетни основ за одлуку о начину лечења плућне емболије. Детаљно су изнети подаци о појединачним групама лекова који се користе у лечењу различитих степена тежине болести. Наведени су постојећи подаци о инциденци крварења приликом лечења емболије плућа појединим групама лекова, као и о процени ризика за настанак ове компликације, наглашавајући тиме значај ризика за крварење при одабиру терапије.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Издвојен је примарни циљ рада који се односи на испитивање чинилаца ризика за крварења болесника лечених тромболитичком терапијом, и формирање предиктивног модела. Као секундарни циљеви рада постављени су испитивање чинилаца ризика за крварење код болесника лечених антикоагулантном терапијом и формирање предиктивних модела у тим групама болесника. Секундарни циљ рада био је такође и упоређивање вредности новоформираних предиктивних модела са постојећим.

У поглављу Методологија је наведено да се ради о ретроспективном истраживању које је проистекло из регионалног регистра болесника са плућном тромбоемболијом, којег

чини 10 здравствених центара. Спровођење истраживања одобрено је од стране Етичких комитета појединих установа и Медицинског факултета у Београду. Подаци су прикупљени у осмогодишњем периоду почевши од 2015.године. Након дефинисаног протокола за постављање дијагнозе плућне тромбоемболије, детаљно су наведени демографски, клинички и лабораторијски параметри који су коришћени у анализи. Такође, наведени су критеријуми по којима су болесници примали одређену врсту терапије. Дефинисане су три групе болесника које су у односу на терапију коју су примали и време кад је настало крварење. Наведена је тачна дефиниција крварења која је коришћена током истраживања. На крају поглавља Методологија, изнети су статистички поступци који су коришћени у анализи.

У поглављу Резултати детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати у три групе болесника. Подаци су приказани текстуално, прегледним табелама и графицима.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена литература садржи списак од 147 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма *iThenticate* којим се извршена провера оригиналности докторске дисертације „Чиниоци повезани са појавом раних и касних крварења код болесника лечених од акутне плућне тромбоемболије”, аутора Бојане Суботић Атанасковић, констатовано је да утврђено подударење текста износи 7%. Овај степен подударости последица је цитата, библиографских података о коришћеној литератури, као и општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

У докторској дисертацији, сходно постављеним циљевима, резултати су подељени у три дела.

У првом делу, испитивано је који параметри могу да се доведу у везу са појавом крварења у првих 7 дана при лечењу плућне емболије тромболитичком терапијом. Од 367 испитаника, крварење је имало њих 7,9%. Издвојено је 5 варијабли које су значајне за појаву крварења: недавна операција, тип 2 дијабетес, историја крварења у претходних 6 месеци као најснажнији предиктор, анемија и истовремено коришћење других лекова који могу допринети крварењу. Ове варијабле чине елементе новоформираног модела *PEBSI* (скр. од енглеских речи *Pulmonary Embolism Bleeding Score Index*), са врло добром предиктивном вредношћу (ц – индекс 0,79). У популацији болесника лечених од плућне емболије до сада је направљен *BACS* скор за предвиђање крварења код болесника лечених тромбозом. Поређењем ова два модела, добијено је да је предиктивна моћ новог скорa значајно већа.

Друга група резултата односи се на податке добијене од 1369 болесника лечених само парентералном антикоагулантном терапијом у првих 7 дана од постављања дијагнозе емболије плућа (око 75% њих је лечено нискомолекуларним хепарином, осталих 25% нефракционисаним хепарином). Укупно је било 5% великих крварења. Као чиниоци ризика за крварење у овој групи издвојени су: раније крварење, анемија, број леукоцита $\geq 10,8 \times 10^9/L$, клиренс креатинина $< 30 \text{ ml/min}$. Комбинацијом ових чинилаца добијен је скор, назван *PEBSI-1*, који је показао врло добру предиктивну вредност са површином испод *ROC* криве која износи 0,74. У даљем делу предиктивна вредност је упоређена са познатим *PE-SARD* и *VTE-BLEED* скоровима, и у овој групи новоформирани скор је имао значајно већу могућност да предвиди појаву хеморагијских компликација.

Трећу групу чине подаци из групе болесника који су након 7. дана лечени антикоагулантном терапијом, доминантно пероралном (око 90%). Од укупног броја од 1640 болесника који су праћени у периоду од 8. до 90. дана лечења, крварење јавило се код 3,1% њих. Међу тестираним параметрима за које се претпоставило да могу да утичу на појаву крварења у овом периоду, независни предиктори били су: женски пол, анемија, клиренс креатинина $< 30 \text{ ml/min}$, раније крварење и примена других лекова. Од ових 5 карактеристика потом је направљен финални предикторни модел, тј скор *PEBSI-90*. Резултат

ц-статистике (површина испод *ROC* криве износи 0,76) говори у прилог врло добре предиктивне вредности овако формираног скорa. У поређењу са *VTE-BLEED* и *HAS-BLED* као два најчешће коришћена скорa за процену ризика од крварења при примени антикоагулантне терапије, новоформирани *PEBSI-90* скор показао је значајно већу моћ предикције великог крварења у периоду од 8. до 90. дана.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

На основу добијених фактора ризика за сваку горе наведену групу појединачно формирани су скорови за процену ризика од великих крварења (*PEBSI*, *PEBSI-1*, *PEBSI-90*), а сваки од њих дели тај ризик у две категорије - на низак и висок. Најчешћа велика крварења су се јавила у групи пацијената код којих је примењена тромболитичка терапија (7,9%), 5% крварења јавило се у првих 7 дана при лечењу парентералном антикоагулантном терапијом, и 3,1% у периоду од 8. до 90. дана при лечењу оралном антикоагулантним лековима. Таква динамика резултата је у складу је са досадашњим испитивањима.

У *PEITHO* студији која је највећа рандомизована студија у области акутне емболије плућа лечене тромболитичком терапијом, у групи леченој тромболизом, велико крварење регистровано је код 11,5% пацијената. У тој студији коришћена је тенектеплаза као тромболитик (док је у дисертацији испитивано крварење при лечењу алтеплазом), и нису тестирани фактори ризика за крварење.

У овој дисертацији, од 367 пацијента који су лечени су тромболизом - активатором ткивног плазминогена, било је 7,9% крварења и откривено је 5 фактора ризика: претходно значајно крварење, дијабетес мелитус, скорашња операција, анемија и истовремена употреба лекова који могу предиспонирати крварење. Недавно крварење представља релативну контраиндикацију за давање тромболитичког агенса, а такође представља елемент већине скорова за процену ризика од крварења, као што су *PE-SARD*, *BACS*, *RIETE*, *VTE-BLEED*, *HAS-BLED*, *ATRIA*, *OBRI*. Недавна хируршка интервенција је такође релативна контраиндикација за примену тромболитика, због чега је ретко била тема додатних испитивања. Анемија је познат потенцијални чинилац ризика за крварење јер може бити директна последица окултног крварења, а присутна је и у другим хроничним болестима које

се такође могу повезати са крварењем. У дисертацији су анемија и примена других лекова чији механизам дејства може предспинирати крварење идентификовани као минор фактори ризика за крварење при лечењу тромболизом.

За разлику од већине осталих истраживања из ове области, у овој дисертацији старије године живота као ни малигна болест нису биле значајне за појаву хеморагијских компликација, што је делом објашњено пристрасношћу при лечењу, посебно уколико се радило болесницима који су имали и друге опште факторе ризика за крварење. У највећој кохортној студији из ове области (Кресоја и сар, 2018. год), старије животно доба је било удружено са настанком великог крварења само код хипотензивних пацијената. Редукована доза тромболитика није се у овом раду показала као безбеднија у односу на пуну терапијску дозу, што је у складу са резултатима истраживања проистеклог из великог регистра из Сједињених Америчких Држава са подацима из 420 болница. Међутим, ово је тема све већег броја истраживања, али још увек недостају подаци из већих рандомизованих студија.

У дисертацији је од наведених чинилаца ризика изведен *PEBSI* скор којим се ризик за крварење у првих 7 дана при лечењу тромболитичком терапијом категорише као низак и висок. До сада су објављена два модела формирана у популацијама пацијената лечених тромболизом. Од претпостављених фактора ризика за крварење, из *RIETE* регистра добијен је *BACS* скор који обухвата скорашње крварење, животно доба >75 година, активни малигнитет и синкопу. И у том истраживању раније крварење је најснажнији предиктор крварења. У нашој популацији *BACS* скор показао је ниску моћ да предвиди крварење, тек нешто већу од случајности (0,52, 95% *CI* 0,43 – 0,60, $p=0,717$). *Chatterjee* и сарадници (2016.год) су формирали једини скор (*PE-CH*) за предвиђање интрацеребралне хеморагије код болесника са плућном емболијом који су примили тромболизу. Потврдили су да је ранији мождани удар највећи ризик за интракранијално крварење, и да томе доприносе још и животно доба >65 година, периферна артеријска болест и претходни инфаркт миокарда, али са око 5 пута мањим ризиком у односу на прележан тежи мождани удар. У дисертацији новоформирани скор није упоређиван са *PE-CH* моделом, између осталог због малог броја болесника који су имали мождани удар.

Као резултат овог истраживања, од 1369 пацијената лечених само неким од хепаринских препарата, 5% је испољило знаке великог крварења у првих 7 дана. Значајно снижена бубрежна функција на пријему, анемија и претходно крварење очекивани су независни предиктори крварења у овој групи болесника. Осим наведеног, у овом истраживању леукоцитоза се показала као значајан чинилац ризика за рано крварење. У једном од малобројних истраживања које се бавило испитивањем фактора ризика за крварење у плућној емболији при примени хепарина, леукоцитоза је такође показала значајност у униваријантној анализи али је накнадно истиснута у комбинацији са осталим тестираним варијаблама (Nieuwnhuis и сар, 1991).

На основу 4 независна предиктора, формиран је *PEBSI-1* скор, чија је предиктивна вредност упоређена са *PE-SARD* скором (елементе скора чине синкопа, анемија и ренална дисфункција ($GFR < 60\text{ml/min/1,73m}^2$), с обзиром да је настао из популације у којој је 85% болесника са плућном емболијом лечено управо хепаринима, а такође упоређена је предиктивна моћ новог модела са све шире коришћеним *VTE-BLEED* скором. Новоформиран модел показао је бољу предиктивну вредност у односу на преостала два скора: ц-индекс за *PEBSI-1* 0,73 (0,66-0,80), слично *VTE-BLEED* скору - 0,70 (0,64-0,75), док је *PE-SARD* показао релативно ниску моћ предвиђања 0,65 (0,58-0,72), за разлику од оригиналног модела у коме је износио 0,74 (0,73-0,76).

У трећој групи болесника која је обрађена у овој дисертацији ризик за крварење на антикоагулантној терапији у периоду од 8. до 90. дана износио је 3,1% од укупно 1640 пацијената. У бројним истраживањима инциденца крварења на ОАК креће се око 1-2,2% према подацима из рандомизованих студија, где је селекција болесника за учешће у истраживању висока, док су у овом оригиналном раду укључени били сви узастопни болесници. У дисертацији као независни предиктори великог крварења у периоду од 8. до 90. дана од почетка лечења емболије плућа, издвојени су женски пол, анемија, клиренс креатинина испод 30 ml/min, раније крварење и примена других лекова, и они чине елементе новог *PEBSI-90* скора, који је показао врло добру предиктивну моћ са ц-индексом 0,76 (0,70-0,82).

Раније крварење и присутна анемија описани су као фактори ризика за крварење код лечења антикоагулансима, а такође су заједнички елемент за већину већ поменутих скорова за

предвиђање крварења. Узнапредовале године живота представљају општи фактор ризика за крварење, мада у дисертацији то није био случај ни у овој групи испитаника. Два најшире коришћена скорa у процени ризика од крварења на антикоагулантној терапији су *VTE-BLEED* и *HAS-BLED*. Скор *VTE-BLEED*, који обухвата активну малигну болест, неконтролисану артеријску хипертензију код мушкараца, присуство анемије, претходно крварење и бубрежну слабост, једини је који је изведен из популације пацијената лечених новим лековима показао је задовољавајућу предиктивну вредност за крварење приликом његове екстерне валидације. *VTE-BLEED* је развијен на основу података из популације која је лечена од плућне емболије најмање 30 дана дабигатраном, односно у периоду када се пацијенти сматрају стабилним, што га значајно разликује од новог *PEBSI-90* скорa где су узети подаци са пријема у болницу односно из периода веће вулнерабилности. Већ дуги низ година *HAS-BLED* скор (ког чине артеријска хипертензија, абнормална функција бубрега или јетре, претходни мождани удар, претходно крварење или склоност ка крварењу, лабилне вредности *INR*-а, старије животно доба и употреба лекова који могу допринети крварењу или конзумирање алкохола), широко се примењује при праћењу пацијената који примају тромбопрофилактичке лекове у склопу лечења атријалне фибрилације. Поређењем предиктивних вредности *PEBSI-90*, *HAS-BLED* и *VTE-BLEED* закључено је да новоформирани скор има значајно већу моћ предикције великог крварења у тромесечном периоду ц-индекси: 0,75 (0,68 – 0,82), 0,57 (0,49 – 0,64, $p=0,09$), 0,67 (0,59 – 0,75).

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Obradovic S, Subotic B, Dzudovic B, Matijasevic J, Dzudovic J, Salinger-Martinovic S, Miloradovic V, Kovacevic-Preradovic T, Marinkovic J, Neskovic A. Pulmonary embolism bleeding score index (PEBSI): A new tool for the detection of patients with low risk for major bleeding on thrombolytic therapy. *Thromb Res.* 2022 Jun; 214:138-143. doi: 10.1016/j.thromres.2022.05.002.

Категорија часописа: M21.

Импакт фактор за 2022. годину: 5,05.

Ф) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Чиниоци повезани са појавом раних и касних крварења код болесника лечених од акутне плућне тромбоемболије” др Бојане Суботић Атанасковић је први оригинални рад у нашој популацији у ком су, не само испитивани појединачни фактори ризика за крварење при различитим видовима лечења плућне тромбоемболије, већ у ком су и формиран предиктивни модели за крварење. Иако су у актуелним водичима за лечење плућне емболије инсистира на опрезу од ризика за крварење и потреби да се балансира између потенцијалне користи и потенцијалне штете од терапије, до сада није стандардизован модел којим би се на адекватан начин проценила вероватноћа за крварење компликације. Такође, у досадашњим истраживањима је врло мали број чак и невалидних предиктивних модела за крварење који су проистекли из популација са плућном емболијом.

Тромболитичка терапија има доказано повољне ефекте на преживљавање код болесника са плућном тромбоемболијом високог и интермедијарно - високог ризика, али је за сада јасно индикована само код најтежих облика болести због неприхватљиво високе инциденце крварења код осталих болесника. Званични водичи остављају простор за ескалацију терапије код болесника интермедијарно-високог ризика уколико дође до респираторног или циркулаторног погоршања, и уколико је ризик за крварење прихватљив. У овој дисертацији управо је формиран и интерно валидиран скор за процену ризика од раног крварења при лечењу тромбозом (*PEBSI*), којим се раздвајају болесници високог и ниског ризика. Посебан научни и клинички допринос овог оригиналног скором којим се могу идентификовати болесници са ниским ризиком за крварење, јесте могућност да се допринесе бољој селекцији пацијената интермедијарно-високог ризика за ескалацију терапије. Осим поменутог, у овом раду формирана су и друга два скором, за процену ризика од раног и касног крварења при лечењу емболије плућа антикоагулантном терапијом. Познавањем фактора ризика за крварење, као и тежини њиховог доприноса за појаву крварења (односно формирањем и применом мултиваријантних модела) могло би да се утиче на бољи одабир врсте, дозе и дужине примене антикоагулантне терапије.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и

пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Бојане Суботић Атанасковић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 30.09.2024.

Чланови Комисије:

Проф. др Небојша Антонијевић

Доц. др Драган Матић

Проф. др Зоран Јовић

Ментор:

Проф. др Бранислав Стефановић

Коментор:

Проф. др Слободан Обрадовић
