

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.07.2024. godine, broj 7520/18-AΓ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Učestalost i struktura atrijalne fibrilacije kod bolesnika sa reverznim remodelovanjem leve komore posle resinhronizacione terapije“

kandidatkinje dr Aleksandre Grbović, zaposlene na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje u Beogradu. Mentor je Prof. dr Siniša Pavlović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Petar Otašević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Marija Polovina, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. dr Vladimir Ignjatović, docent FMN Kragujevac

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 Aleksandre Grbović napisana je na ukupno 67 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela, 4 grafikona, 2 dijagrama i jedna slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to atrijalna fibrilacija, kao i njen uticaj na morbiditet i mortalitet u skladu sa godinama starosti. Ukazano je na atrijalnu fibrilaciju kao poseban entitet i njeno prisustvo u 40% kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom koji dobijaju CRT. Najveći akcenat je stavljen na sinergičan odnos srčane insuficijencija i atrijalne fibrilacije, kao i na činjenicu da progresija jedne bolesti utiče na napredovanje one druge, što vodi u začarani

krug. Sa povećanjem učestalosti atrijalne fibrilacije linearno se povećava srčana insuficijencija, a prevalence atrijalne fibrilacije raste sa NYHA klasom.

U uvodnom delu objašnjen je patofiziološki mehanizam električnog i strukturnog remodelovanja leve predkomore, koji predstavlja idealan supstrat za nastanak atrijalne fibrilacije, a nastaje usled srčane slabosti, porasta pritiska u svim srčanim šupljinama, konsekutivno i u levoj predkori usled povećanja transmitalnog gradijenta. Data je jasna sinergija atrijalne fibrilacije sa srčanom slabošću sa patofiziološkog aspekta.

Objašnjen je pojam asinhronije miokarda na 4 različita nivoa od predkomora do komora, kao čest problem pacijenata sa srčanom slabošću. Date su jasne smernice za srčanu resinhronizacionu terapiju kao glavni terapijski modalitet lečenja pacijenata upravo sa ovakvom problematikom: srčanom insuficijencijom, sistolnom disfunkcijom leve komore i ventrikularnom disinhronijom. Kao što stoji i u preporukama, gde je CRT glavni nefarmakološki metod lečenja pacijenta sa srčanom slabošću, koji su na optimalnoj medikamentoznoj terapiji, funkcionalno pripadaju NYHA III/IV klasi, imaju $EF < 35\%$ i $QRS > 130\text{msec}$.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za resinhronizacionu terapiju i atrijalnu fibrilaciju, na njihovu usku povezanost. Procenat prisustva atrijalne fibrilacije kod pacijenata prilikom implantacije CRT, prema različitim studijama, sa konsekutivnim povećanjem morbiditeta i mortaliteta. Kao i uticaj atrijalne fibrilacije na manji procenat ventrikularnog pejsing i smanjenje efekata resinhronizacione terapije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja i upoređivanja kliničkih i funkcionalnih parametara kod bolesnika sa CRT-P (grupa sa adekvatnim i neadekvatnim odgovorom na resinhronizacionu terapiju) u komparaciji sa pacijentima kojima je implantiran antibradikardni pejsmejker- DDDR. Takođe su analizirani parametri na osnovu kojih se može predvideti povećana učestalost atrijalne fibrilacije, kao i utvrđivanje da li uspešna resinhronizaciona terapija dovodi do manje učestalosti atrijalne fibrilacije.

U poglavlju **metodologija** navedeno je da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje. Detaljno je opisan način intervjuisanja pacijenata, kao i kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije.

Nakon utvrđivanja osnovnih anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda, određeni su klinički i ehokardiografski parametri. Od kliničkih parametara obradjeni su: vrsta i količina diuretika, funkcionalni stepen NYHA klase, kao i širina QRS kompleksa na EKG-u, prisustvo i tip atrijalne fibrilacije. Od ehokardiografskih parametara: dijametri leve komore (endsistolni i endijastolni dijametar), kao i EFLK, određena po Simpsonu. Zatim, dijametar leve predkomore i stepen mitralne regurgitacije.

Detaljno je opisana implantacija CRT-P pejsmejкера, naročito kanulacija i venografija koronarnog sinusa i njegovih grana, kao i plasiranje elektrode za stimulaciju leve komore u lateralnu granu koronarnog sinusa, odnosno u posterolateralnu ili anteriornu, kao alternativne opcije. Položaj electrode za koronarni sinus (lateralni, posterolaterani ili anteriorni) je obradjen kao poseban parametar.

Svi klinički i ehokardiografski parametri obradjeni su i upoređeni na prijemu, tj. na početku ispitivanja, nakon 6 meseci i nakon 24 meseca praćenja pacijenata sa CRT-P (responderi i nonresponderi) u komparaciji sa kontrolnom grupom pacijenata, kojima je implantiran antibradikardni pejsmejker. Nakon 6 meseci od implantacije CRT-P, odnosno nakon 24 meseca, osim kontrole parametara aparata i procenta ventrikularnog pejsinga, procenjen je i odgovor na resinhronizacionu terapiju.

Reverzno remodelovanje, tj. adekvatan odgovor na CRT pokazali su tzv. responderi, tj. pacijenti koji su tokom praćenja od 24 meseca popravili NYHA klasu za barem jedan stepen, poboljšali EFLK $\geq 10\%$ i suzili QRS kompleks na EKG za $\geq 20\text{msec.}$, bez hospitalizacije usled pogoršanja srčane slabosti tokom perioda praćenja.

Unutar grupe respondera, posebno su izdvojeni super-responderi, tj. high-responderi koji su pored svih navedenih karakteristika imali povećanje EF $\geq 20\%$ nakon 24 meseca.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

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.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 85 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Utvrđeni procenat podudarnosti, korišćenjem programa iThenitacate, utvrđen je Similarity index 28%. Ovakvo podudaranje teksta primenjenim modelom softverske analize može se posmatrati kroz dva aspekta, od kojih je prvi da je 10% od ovih 28% podudarnosti vezan za podudarnost doktorske teze i apstrakta originalnog rada iste autorke sa koautorstvom mentora i kolege, koji je objavljen u casopisu Medicina, Basel (Medicina 2023, Volume 59, Issue 12, 2178;), a čije objavljivanje je uslov za odobrenje odbrane teze.

Drugi deo podudarnosti se mora posmatrati kroz činjenicu da je predmet istraživanja fenomen atrijalne fibrilacije, kao najčešći poremećaj srčanog ritma, konkretno razmatran na specifičnoj grupi bolesnika kod kojih je primenjena resinhronizaciona terapija, pa je samo pominjanje ovog termina procenjeno kao nivo podudaranja. Najviše podudaranja nalazi se sa doktorskom tezom Dejana D. Vukajlovića, (Beograd 2014) pod naslovom: Kontraktilna rezerva miokarda kao prediktor odgovora na resinhronizacionu terapiju srca. U ovoj tezi autor analizira sasvim drugi aspekt procene efekata primene resinhronizacione terapije pejsmejkerom, ali postoji terminološko podudaranje, koje za rezultat ima ovih 7%. Dok u svojoj tezi Vukajlović analizira procenu kontraktilne rezerve miokarda u predikciji mogućeg odgovora na resinhronizacionu terapiju, kandidatkinja u svom istraživanju analizira kasne efekte resinhronizacione terapije veštačkom stimulacijom pejsmejkerom, u fazi kada već postoji promena koju označavamo kao reverzno remodelovanje leve komore srca te učestalost i prirodu predkomorskih aritmija, pre svih atrijalne fibrilacije, koja se sa stanjem funkcionalnosti srca mogu dovesti u vezu. Ono što je nesporno zajedničko je definicija posmatranih grupa bolesnika podvrgnutih ovoj specifičnoj terapiji, za koju postoje iste, definisane indikacije koje su predmet istih velikih studija, koje su procenjivale efekte resinhronizacione terapije. Obzirom da se procena resinhronizacione terapije vrši na osnovu sličnih parametara, određeni deo poklapanja je posledica nabiranja dijagnostičkih principa procene efekta ove specifične terapije. Kao stepen podudaranja u izveštaju se navodi i primena istog statističkog orudja, što svakako ne može biti pokazatelj odsustva originalnosti. Doktorska teza je navedena kao nivo podudaranja 7% zbog različitog početnog postulate, kojim ova teza procenjuje moć predikcije, a teza koja je predmet ovog izveštaja udaljene posledice primene ove vrste terapije i specifičnu formu poremećaja srčanog ritma kao

posledice, isključuju nivo povezanosti koje bi zahtevao da ova teza bude citirana u literaturi. Pored toga, činjenica je da se određeni nivo podudaranja može naći u navodjenju izvorne literature kojima se navode izvorni podaci procene efekata ove specifične terapije.

Svi ostali navedeni nivoi podudaranja su ili 1% ili ispod ovog nivoa, a velika većina se odnosi na podudaranje delova na navedene reference i delove njihovih naslova.

Uzevši sve rečeno u obzir možemo potvrditi da ovakva forma podudarnosti, svakako ne odstupa od člana 9. provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Tokom perioda praćenja tokom 24 meseca došlo je do značajnog sniženja stepena NYHA klase, kao i značajno manje primene diuretika, tj. do značajnog kliničkog poboljšanja pacijenata nakon implantacije CRT-a. Takođe je registrovano značajno suženje QRS kompleksa sa $167,6 \pm 14,3$ ms pre implantacije na $131,7 \pm 11,7$ msec; ($p < 0,001$) 24 meseca nakon implantacije CRT-a, što jasno govori u prilog električnog remodelovanja miokarda. Dalje je registrovano značajno povećanje LVEF sa $20,6 \pm 6,9\%$ pre implantacije, na $32,9 \pm 9,3\%$; ($p < 0,001$) nakon implantacije, kao i smanjenje end-dijastolnog ($66,1 \pm 7,1$ na $62,2 \pm 7,4$; $p < 0,001$) i end-sistolnog dijametra leve komore ($51,2 \pm 8,0$ na $47,7 \pm 7,6$; $p < 0,001$), što jasno govori u prilog strukturnog remodelovanja leve komore. Značajno je smanjen stepen mitralne regurgitacije, što se indirektno odrazilo na neznajno uvećanje dijametra leve predkomore ($p=0,070$) tokom perioda praćenja. Učestalost pojave AF u grupi pacijenata sa CRT se povećala nakon dve godine sa 52,4% na 56,9%, $p < 0,001$. Međutim, daleko više u kontrolnog grupi pacijenata sa DDDR pejsmejkerom, sa 34,3% na početku studije, na 44,9% nakon 24 meseca, i to na račun perzistentne atrijalne fibrilacije (13%).

Na osnovu ovih rezultata parametra, kao pokazatelja reverznog remodelovanja leve komore, a prema kriterijumima koji su navedeni u metodologiji istraživanja, od 126 pacijenata, 100 bolesnika je imalo pozitivan odgovor na resinhronizacionu terapiju, tj. može se smatrati responderima na CRT, što čini 79,4 % ukupnog broja bolesnika. Unutar ove grupe, kod 28 bolesnika (22,2%), došlo je do povećanja EFLK za 20% i više, pa su okarakterisani kao super-responderi na CRT.

Generalizovanom linearnom analizom utvrđeno je da su značajni prediktori atrijalne fibrilacije bili: odgovor na CRT, položaj CS electrode i veličina leve predkomore. Studija je

pokazala da je atrijalna fibrilacija bila češća kod non-respondera ($B = 8,134$; $p < 0,001$), zatim kod pacijenata sa posterolateralnim položajem elektrode za CS u poređenju sa pacijentima kod kojih je elektroda bila plasirana u lateralnu granu koronarnog sinusa ($B = 5,159$; $p = 0,005$) i na kraju, atrijalna fibrilacija je bila učestalija kod pacijenata sa većim dijametrom leve predkomore ($B = 0,813$; $p < 0,001$).

Veća učestalost atrijalne fibrilacije bila je u kontrolnoj grupi pacijenata sa DDDR pejsmejkerom (u korist perzistentne AF), pa se može zaključiti da uspešna resinhronizaciona terapija, poboljšavanjem EFLK, tj. remodelovanjem leve komore i redukovanjem njenih dijametara, smanjivanjem transmitalnog gradijenta, konsekutivno usporava remodelovanje LP, te tako na indirektan način smanjuje učestalost AF, a samim tim menja i njenu strukturu (veća učestalost paroksizmalne AF u grupi sa CRT-om). Registrovana je veća incidence AF u kontrolnoj grupi, ali i razlika u strukturi u poredjenju sa pacijentima sa CRT-om. Predominacija perzistentne AF u grupi sa DDDR pejsmejkerom, u komparaciji sa dominantno paroksizmalnom AF u grupi sa CRT može se objasniti narušavanjem sinhronije LV, razvojem pejsingom indukovane kardiomiopatije, a samim tim i atrijalne fibrilacije, kod povećanog pejsinga desne komore.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Povezanosti resinhronizacione terapije sa incidencom atrijalne fibrilacije, obradjena je u nekoliko velikih studija (RAFT, 2012., MADIT-CRT, 2012., COMPANION, 2004.). Velike studije su pokazala da postoji direktna korelacija između veličina leve predkomore i učestalosti atrijalne fibrilacije, tj. da redukcija dijametra leve predkomore direktno utiče manju incidence atrijalnih tahikardija. Takođe high LVESV responderi koji su popravili EFLK za 25%, ukoliko nisu postigli istovremeno i poboljšanje volumena levog atrija-LAV, nisu imali nižu incidence atrijalnih tahikardija. LAV je bolji prediktor pojave atrijalnih aritmija (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronisation Therapy, 2012.). Umesto LAV može se posmatrati i dijametar LA, kao što smo je učinjeno u ovom radu, u kome je takođe registrovana manja incidenca atrijalne fibrilacije kod respondera (50%), na kraju perioda praćenja u komparaciji sa nonresponerima kod kojih je atrijalna fibrilacija registrovana kod 87% pacijenata. Ova činjenica se dovodi u direktnu vezu sa dijametrom leve predkore koji se značajno uvećao kod nonrespondera sa 45,9mm na 47,3mm, za razliku od respondera kod kojih nije došlo do značajnog uvećanja dijametra LP.

Manja incidenca atrijalne fibrilacije nadjena je i kod respondera na CRT, u ovom radu, u komparaciji sa pacijentima kojima je implantiran DDDR.

Predhodne studije (Cardiac Resynchronisation in HF, 2005.) su pokazale da je tretman CRT-om udružen sa signifikantnom redukcijom AF u komparaciji sa medikamentoznim tretmanom kod pacijenata sa NYHA III/NYHA IV stepenom srčane slabosti i da se epizode ukupnog trajanja AF za 6 meseci redukuju nakon implantacije CRT kod respondera, naročito kod LAV respondera, što je u skladu i sa analizama ove studije.

Da atrijalna fibrilacija direktno utiče na remodelovanje leve predkomore i njegovu funkciju pokazano je i u drugim objavama (Leclecq sa sar., 2005.). Te je zaključeno da pacijenti koji nisu imali AF, imaju manji LAV na početku ispitivanja, i tokom praćenja nije bilo statistički značajne razlike u veličini iste. Da je atrijalna fibrilacija glavni faktor deterioracije leve predkomore, a strukturno narušena leva predkomora je glavna determinanta u održavanju atrijalne fibrilacije pokazale su i druge studije (Fung sa sar., 2008.).

Sve navedene studije sugerišu da postoji veza između veličine leve predkomore i veće incidence atrijalne fibrilacije, što je pokazano i ovom studijom u kojoj je došlo do blagog povećanja dijametra leve predkomore sa 44,8 na 45,3mm i to značajnije u grupi nonrespondera sa 45,9 na 47,3mm nakon 24 meseca praćenja.

Kao značajni prediktori češće pojave atrijalne fibrilacije u ovoj studiji bili su : nonresponderi na CRT, veći prečnik leve predkomore i posterolateralni položaj elektrode za koronarni sinus. Slični rezultati dobijeni su i u drugim studijama Poboľšanju hemodinamike i funkcije leve predkomore registrovano je kod pacijenata koji su odgovorili na resinhronizacionu terapiju (Bytyçi sa sar., 2020.). Nakon resinhronizacione terapije dolazi do signifikatne redukcije stepena mitralne regurgitacije, što se može objasniti zatezanjem mitralnog anulusa, što je zapaženo i u ovoj studiji. Stepem mitralne regurgitacije je identifikovana kao nezavistan prediktor pojave atrijalne fibrilacije nakon ablacije kod pacijenata sa perzistentnom atrijalnom fibrilacijom (Zhao sa sar., 2014.).

Uticajem položaja elektrode za CS na bolji resinhronizacioni odgovor bavili su se u drugim istraživanjima (Behon sa sar., 2020.), kao i u slučaju ove studije, lateralni položaj elektrode povezan sa boljim ehokardiografskim parametrima, tj. boljim resinhronizacionim odgovorom.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Aleksandra Grbović, Siniša Pavlović, Vasko Žugić. Predictors of Higher Frequency of Atrial Fibrillation in Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. Medicina (2023) Volume 59, Issue 12, 2178. M22 IF: 2,6

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Učestalost i struktura atrijalne fibrilacije kod bolesnika sa reverznim remodelovanjem leve predkomore posle resinhronizacione terapije“ dr Aleksandre Grbović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja pre svega resinhronizacione terapije na strukturno i električno remodelovanje leve predkomore, a samim tim i na učestalost i strukturu atrijalne fibrilacije. Sa prevalencom od 50%, atrijalna fibrilacija je važna prepreka za efikasnost resinhronizacione terapije kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Da bi se izbegao neuspeh terapije CRT-om, vredno je tražiti prediktore koji bi identifikovali pacijente sklonije atrijalnoj fibrilaciji.

Rezultati ove studije daju nove podatke o prediktorima za veću učestalost AF kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom koji su podvrgnuti resinhronizacionoj terapiji. To su: responderi na resinhronizacionu terapiju, dijametar leve predkomore i laterni položaj elektrode za CS. Naravno, ostaje stalna potreba za novim prediktorima, koji bi mogli pomoći u što adekvatnijem odabiru pacijenata za resinhronizacionu terapiju. Važnost ovog rada leži u činjenici da postoji veoma mali broj slično koncipiranih studija, koje obuhvataju ogromnu i veoma kompleksnu populaciju bolesnika sa srčanom slabošću i atrijalnom fibrilacijom. Zato postoji stalna potražnja za novim studijama sa većim kohortama, kako bi se identifikovali novi prediktori atrijalne fibrilacije. U budućnosti, studije koje bi obuhvatile analize gena i genetskih mutacija usled kojih pacijenti sa srčanom slabošću i CRT-ijem imaju veću incidencu atrijalne fibrilacije.

Ova doktorska disertacija urađena je 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 Aleksandre Grbović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 19.07.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Petar Otašević

Doc. dr Marija Polovina

Doc. dr Vladimir Ignjatović

Mentor:

Prof. dr Siniša Pavlović
