

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

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 19.04.2022. godine, 11/V-2/3-MM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Analiza rezultata radiofrekventne kateterske ablacije atrijalne fibrilacije vođene trodimenzionalnim elektroanatomskim mapping sistemom“

kandidata dr Milana Marinkovića, zaposlenog u Klinici za kardiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

Mentor: **Doc. dr Nebojša Mujović**

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

- 1. Akademik Prof. dr Goran Stanković**, redovni profesor na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
- 2. Doc. dr Tatjana Potpara**, docent na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
- 3. Doc. dr Tomislav Kostić**, docent na katedri interne medicine – kardiologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

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 Milana Marinkovića napisana je na 208 stranica i podeljena je na sledeća poglavlja: (1) Uvod, (2) Ciljevi, (3) Metodologija, (4) Rezultati, (5) Diskusija, (6) Zaključci, i (7) Literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 27 tabela, 29 grafikona i 34 slike.

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

U **Uvodu** je na 34 strane prikazana epidemiologija atrijalne fibrilacije (AF) kao i najznačajniji faktori rizika za pojavu AF, patofiziologija, mehanizmi i klinički značaj AF. Jasno su definisani kriterijumi za postavljanje dijagnoze AF. Osim toga, pokazan je značaj procene tromboembolijskog i hemoragijskog rizika tokom savremenog lečenja AF, te intergrativnog pristupa lečenju AF. Upoređeni su efikasnost antiaritmijske terapije i kateterske ablacije AF. Definisani su akutni uspeh procedure (električna izolacija plućnih vena [PV]) kao i klinički uspeh procedure (dugoročna kontrola sinusnog ritma). Prikazani su do sada dostupni podaci o uticaju kateterske ablacije AF na kontrolu ritma, progresiju AF, unapređenje kvaliteta života, kontrolu srčane slabosti, mortalitet i pojavu tromboembolijskih događaja. Dat je pregled savremenih studija sa rezultatima i komplikacijama kateterske ablacije AF upotrebom različitih tehnologija i tehnika kateterske ablacije. Pokazan je progres u razvoju tehnologije kateterske ablacije AF uvođenjem 3D elektroanatomskih mapping sistema i posebnih katetera sa sensorima za merenje sile kontakta sa tkivom (CF – *contact force* tehnologija).

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od analize primarnog uspeha radiofrekventne (RF) ablacije AF vođene elektroanatomskim 3D mapping sistemom, zatim uticaja kateterske ablacije AF na dugoročnu kontrolu ritma i pojavu recidiva aritmije, onda analize bezbednosti i periproceduralnih komplikacija. Osim toga, analiziran je uticaj kateterske ablacije AF na primenu hronične antiaritmijske terapije, neurovegetativni tonus, funkcionalni i simptomatski status bolesnika. Izeđu ostalog, cilj je bio analiza uticaja kateterske ablacije AF na pojavu značajnih kardiovaskularnih događaja.

Poglavlje **Metodologija** obuhvata 32 strane. Navedeno je da je istraživanje sprovedeno na Klinici za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu april 2012.god. – decembar 2019. god., te da je obučeno 498 odraslih bolesnika (≥ 18 god.) kod kojih su ukupno izvršene 721 procedura RF ablacija AF vođena 3D mapping sistemom. Detaljno su opisani kriterijumi za uključanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Jasno je definisan protokol kliničke obrade bolesnika pre procedure i kliničkog praćenja nakon ablacije. Anaizirani su funkcionalni i simptomatski status bolesnika, kao i stanje neurovegetativnog kardijalnog tonusa pre i nakon RF kateterske ablacije AF. Procedura RF ablacije izvršena je u skladu sa svakodnevnom kliničkom praksom u navedenom periodu istraživanja. Precizno je definisana i ilustrovana postavka elektrofizioloških katetera, sva

intrakardijalna elektrofiziološka merenja u toku procedure i strategija RF ablacije AF. Definisani su elektrofiziološki principi evaluacije primarnog ishoda procedure (električna izolacija PV) i akutnog recidiva u provođenju električne draži između PV i leve pretkomore (LP), takođe detaljno su definisani kriterijumi za evaluaciju linearnih lezija tokom ablacije supstrata aritmije. Detaljno su objašnjeni postupci procene funkcionalnog (spiroergometrija) i simptomatskog statusa (standardizovani upitnici za procenu kvaliteta života) bolesnika, kao i analiza parametara varijabilnosti srčane frekvence pre i nakon ablacije. Sprovedena je detaljna analiza pojave svih periproceduralnih minor i major komplikacija. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, kao i od strane Kolegijuma Klinike za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

U poglavlju **Rezultati** na 70 strana detaljno su opisani i precizno predstavljani svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana pregledno i jasno na 38 strana. Rezultati iz doktorske disertacije su sistematski upoređeni sa podacima iz drugih savremenih istraživanja i prokomentarisani su na adekvatan način.

Zaključci sažeto i pregledno prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata istraživanja.

Korišćena **Literatura** sadrži ukupno 451 referencu.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije "Analiza rezultata radiofrekventne kateterske ablacije atrijalne fibrilacije vođene trodimenzionalnim elektroanatomskim mapping sistemom", autora dr Milana Marinkovića, konstatujemo da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 6%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9 Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Ovim istraživanjem utvrđena je stopa primarnog uspeha RF ablacije AF vođene 3D elektroanatomskim mapping sistemoma (u vidu električne izolacije PV) 98.8%. Kod 197 bolesnika (39.5%) su izvršene ponovne procedure zbog recidiva aritmije nakon prve ablacije. Prosečan broj procedura po bolesniku iznosio je 1.4 ± 0.6 . Dopunska ablacija supstrata je izvršena u 49.8% procedura. Najčešće se radilo o ablaciji kavo-trikuspidnog istmusa (KTI) u desnoj pretkomori, krovne linije i mitralnog istmusa u levoj pretkomori (LP). Postizanje linearnog bloka je ostvareno u 97.4% ablacija KTI, 89.3% ablacija krovne linije i 79.1% ablacija mitralnog istmusa.

U poređenju sa klasičnim kateterom, upotreba CF (eng. contact force) tehnologije je bila povezana sa značajnom redukcijom vremena fluoroskopije (24.6 min vs. 13.6 min) i RF ablacije (43.0 min vs. 32.4 min). Osim toga, upotreba CF tehnologije je povezana sa značajnom redukcijom stope ranih (OR 0.49) i kasnih recidiva aritmije nakon prve ablacije (HR 0.58), kao i redukcijom stope komplikacija (OR 0.37).

Utvrđena je stopa major komplikacija 4.9% (srčana tamponada, vaskularne komplikacije, moždani udar, akutna srčana insuficijencija, sistemska infekcija) i minor komplikacija 3.5%. Kod dva bolesnika (0.28%) je registrovan smrtni ishod u vezi sa procedurom. Rizik za pojavu major komplikacija je bio 3.11 puta veći kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca. Osim toga, kao nezavisni prediktor pojave major komplikacija identifikovana je i krivulja učenja (redukcija relativnog rizika za 35% na svakih 180 procedura izvedenih kasnije u toku studijskog perioda).

Stopa recidiva atrijalne aritmije nakon prve ablacije iznosila je 37.8% tokom perioda praćenja od 35 meseci, a konačna stopa recidiva atrijalnih aritmija je redukovana na 18.7% nakon poslednje ablacije tokom perioda praćenja od 30 meseci. Prediktori pojave kasnih recidiva atrijalnih aritmija nakon poslednje ablacije bili su rani recidiv aritmije u prva tri meseca nakon intervencije i veća dimenzija LP. Rizik za pojavu kasnog recidiva aritmije nakon poslednje ablacije je bio 6.75 puta veći u slučaju pojave ranog recidiva aritmije u prva tri meseca nakon intervencije i 1.06 puta veći za svako uvećanje dimenzije LP od 1 mm.

Značajni kardiovaskularni ishodi (eng. major cardiovascular event - MACE) su registrovani kod 4.0% bolesnika nakon poslednje ablacije AF. Nezavisni prediktori MACE događaja nakon poslednje ablacije AF su bili kasni recidiv aritmije nakon procedure i veća dimenzija

LP. Rizik za pojavu MACE događaja je bio 3.29 puta veći kod bolesnika sa kasnim recidivom aritmije i 1.11 puta veći za svako uvećanje dimenzije LP za 1 mm. Pokazali smo da je dugočna kontrola ritma nakon ablacije AF u značajnoj vezi sa nižim rizikom pojave MACE događaja tokom perioda praćenja.

Analizom HRV parametara u prvih godinu dana nakon ablacije AF registrovana je značajna atenuacija većine HRV parametara, a grafički prikaz dinamike ovih promena poprima oblik „kvadratnog korena“. Kod bolesnika sa kasnim recidivom aritmije je registrovan postepeni oporavak većine HRV parametara na vrednosti pre ablacije, za razliku od bolesnika bez recidiva aritmije. Verovatnoća pojave kasnog recidiva aritmije nakon kateterske ablacije AF je bila značajno veća kod bolesnika sa redukcijom SDNN ≤ 25 ms tri meseca nakon ablacije.

Posle procedure unapređen je funkcionalni kapacitet bolesnika kod bolesnika sa paroksizmalnom AF i perzistentnom AF. Pokazali smo da je stepen poboljšanja radnog vremena na spiroergometrijskom testu nakon kateterske ablacije povezan sa nižim rizikom za pojavu kasnog recidiva aritmije. Nakon ablacije AF značajno je bio unapređen kvalitet života ne samo kod bolesnika u stabilnom sinusnom ritmu nakon već i kod bolesnika sa kasnim recidivom aritmije nakon ablacije AF. Osim toga, pokazali smo da postoji značajna redukcija učestalosti javljanja simptoma i njihovog inteziteta nakon ablacije AF u odnosu na vrednosti pre procedure. Nakon poslednje ablacije značajno je redukovana upotreba antiaritmika sa 96.4% pre ablacije na 47.2% nakon poslednje ablacije. Značajno je redukovano broj propisanih antiaritmika po bolesniku nakon završenog interventnog lečenja sa 1.6 ± 0.8 pre procedure na 0.5 ± 0.5 posle procedure, i značajno je umanjena učestalost primene amjodarona sa 67.7% na 22.9% i propafenona sa 64.1% na 14.1% nakon poslednje ablacije.

Navedeni podaci mogu imati značajne praktične implikacije. Identifikacija pouzdanih prediktora recidiva AF posle procedure može omogućiti optimalnu selekciju bolesnika za katetersku ablaciju. Na taj način na proceduru bi bili upućeni bolesnici koji su najbolji kandidati za uspešno održavanje sinusnog ritma posle ablacije. S druge strane, bolesnici sa malom šansom za uspešnu kontrolu ritma ne bi bili nepotrebno izlagani invazivnoj proceduri i potencijalnom riziku od komplikacija, čime bi se racionalizovali troškovi zdravstvenog sistema i raspoloživost sale za kateterizaciju. Osim toga, identifikacija optimalne strategije ablacije AF u našem centru imala bi veliki značaj za dalji razvoj procedure i odabir optimalnog seta lezija na proceduri u narednom periodu. Identifikacija faktora rizika za pojavu komplikacija omogućila bi njihovu prevenciju i blagovremeno prepoznavanje i

zbrinjavanje. Konačno, analiza dugoročnih kliničkih ishoda posle ablacije kao što su kardiovaskularna smrtnost, moždani udar, hemoragijski događaji i srčana insuficijencija omogućila bi sveobuhvatno sagledavanje uticaja interventnog lečenja ablacijom na prognozu najsloženijih bolesnika sa AF.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Evolucija tehnologije za RF ablaciju AF uz razvoj 3D elektroanatomskih mapping sistema i katetera sa CF tehnologijom omogućila je ne samo redukciju vremena procedure i RF ablacije, već je doprinela i unapređenju efikasnosti i bezbednosti ove intervencije. Upotreba CF tehnologije doprinela je kreiranju efikasnije i postojanije nekrotične lezije u poređenju sa klasičnim RF kateterima. U evropskim registrima upotreba 3D elektroanatomskih mapping sistema je zastupljena u oko 80% intervencija u poslednjih nekoliko godina. Pokazano je da je uvođenje ovih sistema u značajnoj meri doprinelo razvoju metode i unapređenju ishoda (Rolf i sar. 2014).

Kompletna izolacija PV je bila jedina strategija ablacije kod oko 80% bolesnika u opservacionim registrima (Schmidt i sar. 2020). Široka antralna električna izolacija PV je u značajnoj meri unapredila efikasnost kateterske ablacije AF u dugoročnoj kontroli ritma kod ovih bolesnika u odnosu na ostijalnu ablaciju (67% vs. 49%) (Arentz i sar. 2007). Primarni ishod intervencije u vidu električne izolacije PV je ostvaren u 95-98% procedura uključenih u opservacione registre, međutim evaluacija "exit" bloka iz PV u ovim registrima je sprovedena kod svega oko 20% bolesnika (Schmidt i sar. 2020).

Uvođenje CF tehnologije katetera je u značajnoj meri doprinelo skraćanju trajanja procedure, vremena RF ablacije i vremena ekspozicije jonizujućem zračenju. Redukovana je ekstenzivnost ablacije potrebna za postizanje primarnog ishoda procedure, a primena ove tehnologije je doprinela značajnoj redukciji stope kasnih recidiva za oko 20%. Metaanaliza koja je obuhvatila 1546 bolesnika kod kojih je korišćena CF tehnologija pokazala je značajno nižu stopu major komplikacija u CF grupi (1.8% vs. 3.1%) (Zhou i sar. 2017).

U opservacionim registrima je pokazano da stopa periproceduralnih komplikacija tokom ablacije AF može biti i do 6.3%. Najčešće su u pitanju kardijalne (2.5%) i vaskularne komplikacije (1.5%). Pokazano je da se komplikacije značajno češće javljaju kod starijih osoba i kod žena. Osim toga iskustvo operatera i centra u kojem se procedura izvodi su takođe dovedeni u vezu sa pojavom komplikacija (<25 procedura godišnje) (Deshmukh i sar. 2013).

Nedostaci ovih retrospektivnih registara se ogledaju u potcenjivanju stope komplikacija pre svega usled uključivanja akademskih centara sa većim iskustvom.

Randomizovane studije su pokazale da je ablacija AF superiornija u dugoročnoj kontroli ritma u odnosu na antiaritmiju terapiju, međutim rezolucijom edema i inflamacije nakon termalnog RF oštećenja tkiva može doći do oporavka elektrofizioloških osobina i sprovođenja između PV i LP, odnosno kliničkog recidiva aritmije kod ovih bolesnika. Prava stopa detekcije recidiva aritmije je moguće potcenjena jer značajnoj meri zavisi od strategije monitoringa srčanog ritma nakon ablacije. Kasni recidivi aritmije (klinički ishod intervencije) se javljaju u 20-50% slučajeva. U metaanalizi je pokazan kumulativni uspeh od 65% na godinu dana, odnosno 56% i 51% nakon tri odnosno pet godina praćenja. Među faktorima rizika za pojavu recidiva aritmije nakon ablacije najčešće se pominju neparoksizmalna AF, starije životno doba, veličina LP, šećerna bolest, hipertenzija (Ganesan i sar. 2013).

Mnogi značajni dugoročni ishodi nakon kateterske ablacije AF nisu u dovoljnoj meri evaluirani, i podaci su često kontradiktorni. Pokazano je da bi pojedini bolesnici sa značajnim kardiovaskularnim komorbiditetima (srčana slabost, visok tromboembolijski rizik) ipak mogli imati najveću kliničku korist od same intervencije. Prema podacima iz opservacionih registara postoji potencijalni benefit kateterske ablacije u odnosu na medikamentnu terapiju u pogledu redukcije ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, kao i u redukciji tromboembolijskog rizika. (Friberg i sar. 2016; Yang i sar. 2020). Randomizovane studije do sada su istakle značaj ablacije AF kod bolesnika sa srčanom slabošću, u redukciji mortaliteta i kontroli srčane insuficijencije (Marrouche i sar. 2018). Dopunska analiza ovih ishoda može imati značajne implikacije na polje indikacija za katetersku ablaciju AF.

Prema dostupnim podacima, naše istraživanje je po prvi put ispitalo efekte kateterske ablacije AF na funkcionalni kapacitet kod bolesnika sa PAF. Osim toga u našem istraživanju oporavak funkcionalnog kapaciteta je registrovan i kod bolesnika sa recidivom aritmije. U jednoj prethodno publikovanoj studiji poboljšanje funkcionalnih parametara je registrovano samo kod bolesnika bez recidiva AF (Mohanty i sar. 2014).

U nekoliko randomizovanih studija je pokazano da denervacija LP može značajno redukovati stopu recidiva aritmije nakon ablacije AF, međutim uticaj ablacije AF na dugoročne promene neurovegetativnog tonusa nije u dovoljnoj meri ispitan, a podaci vezani za ishode ritma nakon ablacije AF u odnosu na promene HRV parametara su oskudni (Kang i sar, 2014). Koliko nam je poznato, naša studija predstavlja jedan od sveobuhvatnijih sistematskih prikaza sa

strukturisanim longitudinalnim praćenjem promena HRV parametara sa analizom uticaja ovih promena na dugoročnu kontrolu ritma nakon ablacije AF.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Mujović NM, **Marinković MM**, Nedeljković I, Marković N, Banović M, Vučićević V, Stanković G, Potpara TS. Improvement of Maximal Exercise Performance After Catheter-Ablation of Atrial Fibrillation and Its Prognostic Significance for Long-Term Rhythm Outcome. *Journal of the American Heart Association*. 2021 Feb 2;10(3):e017445. **(M21, IF 5.501)**
2. **Marinković M**, Mujović N, Vučićević V, Steffel J, Potpara TS. A square root pattern of changes in heart rate variability during the first year after circumferential pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation and their relation with long-term arrhythmia recurrence. *Kardiol Pol*. 2020;78(3):209-218. doi:10.33963/KP.15187 **(M22, IF 3.108)**
3. Mujović N, **Marinković M**, Marković N, Vučićević V, Lip GYH, Bunch TJ, Potpara TS. The relationship of early recurrence of atrial fibrillation and the 3-month integrity of the ablation lesion set. *Sci Rep*. 2018 Jun 29;8(1):9875. doi: 10.1038/s41598-018-28072-y. **(M21, IF: 4.011)**
4. Mujović N, **Marinković M**, Marković N, Stanković G, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Bunch TJ, Potpara TS. Persistency of left atrial linear lesions after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Data from an invasive follow-up electrophysiology study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 ;28(12):1403-1414. **(M22, IF: 2.873)**
5. Mujović N, **Marinković M**, Marković N, Shantsila A, Lip GY, Potpara TS. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: The MB-LATER clinical score. *Sci Rep*. 2017 Jan 20;7:40828. doi: 10.1038/srep40828. **(M21, IF: 4.122)**
6. Mujović N, **Marinković M**, Marković N, Kocijančić A, Kovačević V, Simić D, Ristić A, Stanković G, Miličić B, Putnik S, Vujisić-Tešić B, Potpara TS. Management and Outcome of Periprocedural Cardiac Perforation and Tamponade with Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias: A Single Medium-Volume Center Experience. *Adv Ther*. 2016;33:1782-1796. **(M22, IF: 2.709)**

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Analiza rezultata radiofrekventne kateterske ablacije atrijalne fibrilacije vođene trodimenzionalnim elektroanatomskim mapping sistemom“ dr Milana Marinkovića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju primene tehnologije RF ablacije vođene 3D elektroanatomskim mapping sistemima. Pojedini ciljevi ovog istraživanja predstavljaju prvi put ispitivane ishode kateterske ablacije AF u dostupnoj literaturi. Svojim rezultatima dr Milan Marinković daje uvid o potencijalnim prognostičkim faktorima i očekivanim rezultatima procedure. Rezultati ove doktorske disertacije mogli bi da unaprede implementaciju ove tehnologije u svakodnevnu kliničku praksu kao i da doprinesu optimalnoj selekciji bolesnika za proceduru, kao i kreiranju strategija lečenja AF. Svojim istraživanjem dr Milan Marinković daje značajan doprinos kliničkoj praksi i lečenju kompleksnih pacijenata sa AF.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, a naučni pristup je ispravan i metodičan. Metodologija rada je bila savremena i u skladu sa svakodnevnom kliničkom praksom i etičkim principima. Rezultati su pregledno prikazani i ilustrovani adekvatnim brojem tabela i grafikona. Rezultati su sistematično diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući klinički relevantni 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 Milana Marinkovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 06.05.2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Goran Stanković
Redovni član SANU

Doc. dr Tatjana Potpara

Mentor:

Doc. dr Nebojša Mujović

Doc. dr Tomislav Kostić
