

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 30.06.2023. godine, broj 14/XV-3/3-VK, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Dugoročni tromboembolijski rizik posle kateterske ablacije tipičnog atrijalnog flatera“

kandidata dr Vladana Kovačevića, zaposlenog u Klinici za kardiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je doc. dr Nebojša Mujović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik prof. dr Goran Stanković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Tatjana Potpara, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Tomislav Kostić, profesor Medicinskog fakulteta 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Vladana Kovačevića napisana je na ukupno 121 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 45 tabela, 24 grafikona i 22 slike. Doktorska disertacija sadrži podatke o mentoru i članovima komisije, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** suprikazani klasifikacija atrijalnih flatera (AFL), patofiziološki mehanizam tipičnog AFL i savremeni epidemiološki podaci. Opisani su klinička slika i posledice tipičnog AFL sa posebnim osvrtom na povezanost AFL i tromboembolijskih komplikacija kao što su ishemijski moždani udar (IMU) i sistemski tromboembolizam. Detaljno su prikazane

komponente kliničkih skorova za procenu tromboembolijskog i hemoragijskog rizika, kao i kriterijumi za uvođenje oralne antikoagulantne terapije (OAKT). Dat je prikaz studija koje su poredile tromboembolijski rizik kod pacijenata sa AFL u odnosu na pacijente sa atrijalnom fibrilacijom (AF). Detaljno su opisani anatomija kavotrikuspidnog istmusa (KTI) i principi radiofrekventne ablacije KTI. Precizno je definisan bidirekciono istmus blok kao primarni uspeh procedure. Dat je pregled potencijalnih komplikacija ablacije tipičnog AFL i njihova učestalost na osnovu rezultata savremenih studija. Prikazani su podaci iz manjih opservacionih studija o dugoročnom tromboembolijskom riziku posle ablacije tipičnog AFL.

Ciljevi rada su precizno definisani. Primarni ciljevi istraživanja su analiza učestalosti i identifikacija faktora rizika za nastanak IMU, sistemskog tromboembolizma i hemoragijskih komplikacija posle ablacije AFL. Sekundarni ciljevi su ispitivanje pojave AF, recidiva AFL i kardiovaskularnih (KV) događaja tokom perioda praćenja nakon ablacije AFL. Takođe, analizirani su primarna uspešnost procedure i faktori rizika za nastanak periproceduralnih komplikacija, učestalost i faktori povezani sa nastankom tahikardijom indukovane kardiomiopatije, uticaj pojave atrijalnih tahiaritmija posle ablacije AFL na bubrežnu funkciju, kao i efekat ablacije AFL na simptomatski status i upotrebu antiaritmijskih lekova tokom perioda praćenja.

U poglavlju **metodologija** je navedeno da je studijsku populaciju ove kliničke opservacione studije činilo 593 konsektivnih bolesnika lečenih kateterskom ablacijom KTI zbog tipičnog AFL u periodu od januara 2007. do decembra 2020. godine u Klinici za kardiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Precizno su definisani kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Jasno su opisani pojmovi o vrsti i kliničkom obliku aritmije pre ablacije, kao i protokol kliničke obrade pacijenata pre procedure. Definisani su i ilustrovani strategija kateterske ablacije KTI, intrakardijalna elektrofiziološka merenja tokom intervencije i elektrofiziološki kriterijumi bidirekcionog istmus bloka. Precizno su navedene karakteristike periproceduralnih major i minor komplikacija. Kliničko praćenje bolesnika je vršeno 1 i 6 meseci nakon ablacije, a zatim jednom godišnje. Analizirani su recidivi AFL, pojava AF i nastanak tromboembolijskih komplikacija, kao što su IMU i sistemski tromboembolizam. Takođe, kod pacijenata na OAKT analizirana je pojava velikih krvarenja i klinički relevantnih krvarenja koja ne zadovoljavaju kriterijume za veliko krvarenje. Evaluirana je pojava značajnih KV događaja, prisustvo tahikardijom indukovane kardiomiopatije i promena bubrežne funkcije u zavisnosti od prisustva recidiva atrijalnih tahiaritmija.

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 istraživanja.

Korišćena **literatura** sadrži ukupno 184 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Za proveru originalnosti doktorske disertacije korišćen je program iThenticate i utvrđeno je podudaranje teksta od 15% (similarity index). Ovaj stepen podudarnosti posledica je standardne terminologije iz definicija, zatim opšte prihvaćenih skraćenica, podataka iz naslovne strane, ličnih imena mentora i članova komisije, kao i tipskih priloga (kao što su izjava o autorstvu i biografija kandidata) 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

Primarni uspeh ablacije, definisan kao bidirekcionni istmus blok, postignut je u 94.3% od ukupno 670 procedura. U prvoj polovini studijskog perioda primarni uspeh je ostvaren u 88.9%, a u drugoj polovini u 99.7% procedura, pri čemu su tokom druge polovine istraživanja pored većeg iskustva operatera značajno češće korišćeni pristup sa 3 katetera, intravenska sedacija i dugački uvodnik za stabilizaciju katetera. Stopa major komplikacija je iznosila 1.0%, a minor komplikacija 2.7%. Rizik za pojavu major komplikacija bio je 6.7 puta veći kod pacijenata ženskog pola i 6.37 puta veći uz upotrebu dugačkog uvodnika.

Tokom perioda praćenja od 58.0 (30.5-89.0) meseci recidiv AFL nakon prve procedure je registrovan kod 15.0% pacijenata, a nakon poslednje procedure kod 4.9% pacijenata. Rizik od pojave recidiva tipičnog AFL nakon poslednje procedure je bio 7.91 puta veći ako nije postignut istmus blok i 2.39 puta veći kod bolesnika sa dijametrom leve pretkomore <43 mm.

Pojava AF tokom perioda praćenja registrovana je kod 46.8% bolesnika. Među pacijentima koji su imali dokumentovanu AF i pre ablacije AFL stopa recidiva AF je iznosila 70.7%, dok je kod pacijenata sa izolovanim AFL pojava de novo AF zabeležena kod 33.0% bolesnika. Kao nezavisni faktori rizika za pojavu AF posle ablacije AFL su identifikovani: prisustvo AF pre ablacije, paroksizmalni AFL, duža istorija AF/AFL i odsustvo urođene

srčane mane. Rizik od pojave de novo AF bio je 1.99 puta veći kod pacijenata sa prethodnom perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) pre ablacije.

Incidenca IMU tokom perioda praćenja je iznosila 3.4%, dok sistemski tromboembolizam nije zabeležen ni kod jednog bolesnika. Godišnja učestalost IMU u ispitivanoj populaciji je iznosila 0.7%. Stopa IMU je iznosila 5.6% među pacijentima koji su imali AF i pre ablacije AFL, dok je u grupi pacijenata koji su pre procedure imali izolovani AFL bila 2.1%. Kod 90% pacijenata do pojave IMU došlo je nakon >3 godine posle ablacije. Pre nastanka IMU, de novo AF je registrovana kod 100% pacijenata sa izolovanim AFL, a recidiv AF kod 91.7% bolesnika sa prisutnom AF i pre ablacije, dok recidiv tipičnog AFL nije registrovan ni kod jednog bolesnika sa moždanim udarom. U vreme nastanka IMU samo 10% pacijenata je bilo adekvatno antikoagulisano. Nezavisni faktori rizika za nastanak IMU su bili pojava AF (HR 20.02, p=0.004) i neadekvatna antikoagulacija (HR 11.28, p=0.001).

Među pacijentima koji su koristili OAKT tokom perioda praćenja stopa velikih krvarenja je iznosila 1.5%, a klinički relevantnih krvarenja koji ne zadovoljavaju kriterijume za veliko krvarenje 5.4%. Od velikih krvarenja registrovani su: melena sa značajnim padom hemoglobina, intrakranijalno krvarenje, anemija koja je zahtevala transfuziju i subduralni hematoma nakon pada. Istovremena primena acetil-salicilne kiseline i OAKT je identifikovana kao jedini nezavisni faktor rizika za nastanak velikog krvarenja i povećava ovaj rizik 47.22 puta.

Incidenca značajnih KV događaja, koji su definisani kao kompozit koga su činili: kardiovaskularni mortalitet, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni ishemijski moždani udar, velika krvarenja i hospitalizacije zbog srčane slabosti, je iznosila 12.5%. Značajni KV događaji su zabeleženi znatno češće kod pacijenata sa recidivom atrijske tahiaritmije u odnosu na pacijente u sinusnom ritmu (18.0% vs. 6.7%, p<0.001).

Dijagnoza reverzibilne tahikardiomiopatije je postavljena kod 71.9% bolesnika sa perzistentnim AFL i sistolnom disfunkcijom leve komore pre ablacije. Oporavak sistolne funkcije leve komore posle ablacije je bio 1.9 puta češći kod pacijenata mlađih 65 godina, dok je reverzibilnost tahikardiomiopatije bila značajno ređa u prisustvu ishemijske bolesti srca ili urođene srčane mane. Registrovan je značajan pad brzine glomerulske filtracije i klirensa kreatinina kod bolesnika sa recidivom atrijskih tahiaritmija posle ablacije, dok je kod pacijenata kod kojih se održavao sinusni ritam bubrežna funkcija ostala stabilna. Nakon ablacije tipičnog AFL unapređen je kvalitet života bolesnika. Utvrđeno je značajno smanjenje prisustva simptoma sa 95.3% pre prve ablacije na 68.3% nakon poslednje ablacije. Takođe,

značajno je redukovan prosečan broj antiaritmika po pacijentu, uz značajno smanjenu učestalost primene amiodarona sa 69.6% pre na 47.0% posle ablacije.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Tipičan AFL i AF su dve srodne aritmije koje dele zajedničke patofiziološke mehanizme zbog čega se često javljaju udruženo. U ovom istraživanju pre ablacije tipičnog AFL kod 36.3% bolesnika je bila prisutna i AF. Prema podacima iz meta-analize (Perez i sar. 2009) na osnovu rezultata 99 studija nakon ablacije AFL učestalost pojave AF tokom perioda praćenja je iznosila 33.6% (95% CI: 29.7% - 37.3%), pojava recidiva AF je zabeležena kod 52.7% (95% CI: 47.8% - 57.6%) bolesnika, a de novo AF je registrovana kod 23.1% (95% CI: 17.5% - 29.9%) pacijenata. Na osnovu podataka iz iste meta-analize incidenca AF se progresivno povećavala sa trajanjem perioda praćenja posle ablacije AFL i iznosila je 25.1% (95% CI: 17.9% - 34.0%) nakon praćenja od 6 meseci do 56.6% (95% CI: 39.9% - 71.9%) nakon praćenja dužeg od 3 godine. U drugoj meta-analizi (Maskoun i sar. 2016) u kojoj su analizirani podaci iz 48 studija sa ukupno 8257 pacijenata lečenih ablacijom tipičnog AFL, u studijama sa periodom praćenja dužim od 2 godine incidenca recidiva AF je iznosila 51.3%, a de novo AF 26.2%. Rezultati ove doktorske disertacije, prema kojima je pojava AF posle ablacije AFL zabeležena kod 46.8% bolesnika, recidiv AF kod 70.7%, a de novo AF kod 33.0% pacijenata, su u skladu sa pomenutim publikacijama. Identifikacija faktora rizika za pojavu de novo AF kod pacijenata sa izolovanim AFL predmet je mnogobrojnih istraživanja zbog uticaja na dalju primenu antiaritmijske terapije i/ili OAKT, učestalost kliničkog praćenja i eventualnu odluku o profilaktičkoj izolaciji plućnih vena zajedno sa ablacijom KTI kod selektovanih pacijenata. Prethodno publikovane studije (Brembilla-Perrot i sar. 2014, Voight i sar. 2014, Henmi i sar. 2016, Celikyurt i sar. 2017, Romero i sar. 2017, Li i sar. 2021) identifikovale su različite kliničke, elektrofiziološke i ehokardiografske karakteristike kao potencijalne faktore rizika za nastanak de novo AF, kao što su ženski pol, opstruktivna sleep apnea, primena klase I antiaritmika i amiodarona pre ablacije, uvećana leva pretkomora, produženo interatrijalno vreme sprovođenja, inducibilnost AF tokom ablacije AFL. U ovoj doktorskoj disertaciji kao jedini nezavisni faktor rizika za pojavu de novo AF je identifikovana istorija PCI pre ablacije AFL. U grupi bolesnika sa izolovanim AFL, pacijenti sa istorijom PCI su u odnosu na pacijente bez prethodne PCI bili značajno češće stariji od 65 godina, imali pridruženu hipertenziju, dijabetes melitus i veći CHA₂DS₂-VASc skor (sve p<0.05) čime se može objasniti veći rizik za pojavu novonastale AF u ovoj grupi pacijenata.

Ishemijski moždani udar i sistemski tromboembolizam predstavljaju najznačajniji uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa AF i AFL. Podaci o tromboembolijskom riziku posle ablacije tipičnog AFL su limitirani i dobijeni su na osnovu rezultata manjih opservacionih studija (Tomson i sar. 2012, Seara i sar. 2014, Exposito i sar. 2016) u kojima je godišnja učestalost IMU nakon ablacije KTI iznosila 0.7-2.1%. Rezultati ove doktorske disertacije prema kojima je godišnja učestalost IMU posle ablacije tipičnog AFL bila 0.7% su u skladu sa prethodno publikovanim podacima. U navedenim opservacionim studijama pojava AF posle ablacije AFL je identifikovana kao nezavisni faktor rizika za nastanak IMU. Prema rezultatima ove doktorske teze rizik od IMU nakon ablacije tipičnog AFL bio je 20 puta veći kod pacijenata sa pojavom AF posle ablacije i 11.28 puta veći kod neadekvatno antikoagulisanih pacijenata. Prema podacima iz literature (Pistoia i sar. 2016, Ceernodolea i sar. 2017, Benjamin i sar. 2019) kardioembolijski moždani udari kod pacijenata sa AF najčešće zahvataju velike zone moždanog parenhima i povezani su sa većim mortalitetom, stepenom invaliditeta i rizikom od pojave rekurentnog moždanog udara u odnosu moždane udare druge etiologije. U ovom istraživanju hospitalizacija zbog akutnog IMU završena je smrtnim ishodom kod 25% pacijenata. Od preostalih pacijenata sa nefatalnim moždanim udarom značajne neurološke sekvele zaostale su kod 46.7% bolesnika, a 1 pacijent (5%) je tokom perioda praćenja imao rekurentni moždani udar koji je završen fatalno.

Strategija primene OAKT posle ablacije KTI nije uniformna u različitim elektrofiziološkim centrima. U istraživanju koje su sproveli Evropsko i Kanadsko udruženje za srčani ritam (Glover i sar. 2016) u 16% centara prekida se OAKT u prva 3 meseca nakon ablacije nezavisno od vrednosti CHA₂DS₂-VASc skora, u 20% centara se preporučuje trajna primena OAKT kod pacijenata sa istorijom AF, dok se u 57% centara trajno primenjuje OAKT kod pacijenata sa CHA₂DS₂-VASc skorom >2. U drugom istraživanju (Attanasio i sar. 2017) kod pacijenata sa CHA₂DS₂-VASc skorom >1 u 19% centara se trajno nastavlja OAKT, dok se antikoagulantna terapija u ostalim centrima prekida, uglavnom u periodu od 3-6 meseci posle ablacije. Prema podacima iz ove doktorske teze, kod pacijenata sa izolovanim AFL primenjivana je OAKT mesec dana posle ablacije, dok je kod pacijenata koji su imali dokumentovanu AF pre ablacije AFL, primena OAKT bila u skladu sa preporukama za lečenje AF.

Prema rezultatima ove doktorske disertacije, kod 90% pacijenata vreme od ablacije do nastanka moždanog udara je iznosilo >3 godine, zbog čega je nakon ablacije AFL neophodno produženo kliničko praćenje. Takođe, od pacijenata koji su doživeli moždani udar tokom perioda praćenja čak 30% je u vreme ablacije pripadalo grupi niskorizičnih bolesnika za

tromboembolizam (CHA₂DS₂-VASc skor 0 za muškarce, odnosno 1 za žene). Međutim, zbog starenja i kumulacije komorbiditeta od kojih je najčešća bila arterijska hipertenzija, u vreme moždanog udara samo jedna pacijentkinja (5%) je spadala u niskorizičnu grupu. Zbog svega navedenog, iako je ablacija KTI veoma efikasna u lečenju tipičnog AFL sa niskom stopom recidiva, zbog rizika od pojave AF koji progresivno raste sa svakom godinom nakon ablacije neophodno je redovno kliničko i produženo elektrokardiografsko praćenje ovih pacijenata u cilju ranog dijagnostikovanja novonastale AF. Takođe, u slučaju postojanja indikacije za primenu OAKT, neophodna je striktna kontrola INR (engl. International Normalized Ratio) kod pacijenata lečenih antagonistima vitamina K (VKA), odnosno redovno uzimanje non-vitamin K antagonista oralnih antikoagulanasa (NOAK) u punoj dozi, uz eventualnu redukciju doze samo u slučaju postojanja kriterijuma definisanim u uputstvu za primenu leka.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Vladan Kovačević, Milan Marinković, Aleksandar Kocijančić, Nikola Isailović, Jelena Simić, Miroslav Mihajlović, Vera Vučićević, Tatjana Potpara, Nebojša Mujović. **Long-Term Renal Function after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation.** J Cardiovasc Dev Dis. 2023;10(4):151 (M22, IF 4.415).

2. Vladan Kovačević, Nebojša Mujović. **Tahikardijom indukovana kardiomiopatija kao potencijalno reverzibilni uzrok srčane slabosti.** MedPodml. 2023;74(3), doi: 10.5937/mp74-44291.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Dugoročni tromboembolijski rizik posle kateterske ablacije tipičnog atrijalnog flatera“ dr Vladana Kovačevića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju dugoročnog rizika od IMU i sistemskog tromboembolizma nakon lečenja tipičnog AFL kateterskom ablacijom. Dosadašnji podaci o tromboembolijskom riziku posle ablacije AFL su oskudni i nedostaju studije sa dugim kliničkim praćenjem. Analiza učestalosti i faktora rizika za tromboembolijske komplikacije posle ablacije AFL i hemoragijske komplikacije kod pacijenata na OAKT mogu doprineti sagledavanju profila pacijenata koji bi imali najveću kliničku korist od hronične primene OAKT posle ablacije AFL.

Doktorska disertacija je urađena 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 Vladana Kovačevića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.07.2023.

Članovi Komisije:

Akademik prof. dr Goran Stanković

Doc. dr Tatjana Potpara

Prof. dr Tomislav Kostić

Mentor:

Doc. dr Nebojša Mujović
