

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine odlukom pod brojem 5940/16–ZP imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom: „**Uticaj bioimpedantne spektroskopije na kardiovaskularne pokazatelje i kvalitet života kod hroničnih bolesnika na lečenju hemodijalizom**“ kandidata dr Zorana Paunića, zaposlenog u Specijalnoj bolnici za hemodijalizu „Fresenius Medical Care“ u Beogradu.

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Nada Dimković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Višnja Ležaić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Milica Dekleva-Manojlović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Dejan Petrović, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

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 Zorana Paunića pod naslovom: „Uticaj bioimpedantne spektroskopije na kardiovaskularne pokazatelje i kvalitet života kod hroničnih bolesnika na lečenju hemodijalizom“ napisana je na ukupno 118 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 26 tabela, 4 grafikona i 14 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su detaljno prikazane specifičnosti kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika na hemodijalizi sa jasno definisanim problemom hipervolemije i nedostacima kliničkog procenjivanja tzv. „suve težine“ kod njih. Na adekvatan način su opisani poremećaji balansa

tečnosti kao faktori rizika za visok kardiovaskularni morbiditet i mortalitet ovih pacijenata, uz ukazivanje na kompleksnost uzroka i posledica navedenih poremećaja zdravlja.

Detaljno su razmatrani načini procene volemije kroz standardnu kliničku procenu, koja podrazumeva tradicionalnu procenu stanja volemije u organizmu na osnovu kliničkog pregleda i simptoma, zatim veliki broj tzv. dodatnih metoda procene volemije i na veoma detaljan i jasan način opisana je i predstavljena mogućnost aktivne kontrole volemije (AKV) na osnovu merenja bioimpedantnom spektrometrijom (BIS).

Takođe, prikazan je detaljan osvrt na dosadašnja saznanja kako pacijenti na hemodijalizi doživljavaju lečenje koje dobijaju, odnosno kako to lečenje utiče na kvalitet njihovih života vezan za zdravlje. Razvijano je više instrumenata koji se zasnivaju na upitnicima koje pacijenti popunjavaju, a jedan od najčešće korišćenih i najviše preporučenih za bolesnike na dijalizi je KDQOL-SF upitnik, koji predstavlja jednostavan instrument u proceni kvaliteta života povezanog sa zdravljem i bolestima bubrega.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od detaljnog ehokardiografskog ispitivanja promena u srčanoj funkciji i morfologiji miokarda i u nivoima kardioloških biomarkera, na početku i na kraju studije u grupi bolesnika kod koje je primenjen koncept AKV i određivanje te volemije BIS (Aktivna grupa) u odnosu na Kontrolnu grupu bolesnika. Takođe, u ciljevima rada su navedeni i upoređivanje parametara kvaliteta života povezanog sa zdravljem (procenjenih anketom) na početku i na kraju studije u Aktivnoj u odnosu na Kontrolnu grupu bolesnika; poređenje incidence intradijaliznih neželjenih događaja na početku i na kraju studije u ove dve grupe ispitanika; uticaj primene koncepta AKV i BIS na hipertenziju; uticaj primene koncepta AKV i BIS na očuvanje diureze u posmatranim grupama ispitanika, kao i morbiditet i mortalitet bolesnika po završetku studije, u periodu kliničkog praćenja od 36 meseci.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o unicentričnoj randomiziranoj prospektivnoj studiji koja je sprovedena kod bolesnika sa redovnog programa lečenja hemodijalizama u KBC Zvezdara, kako bi se ispitala moguća korist primene AKV, a na osnovu procene stanja volemije BIS metodom, na srčanu morfologiju i funkciju, kao i na kardiološke biomarkere kod hroničnih pacijenata na hemodijalizi. Detaljno su opisani kriterijumi za uključanje i kriterijumi za isključenje iz studije, kao i načini anketiranja bolesnika i prikupljanja kliničkih podataka. Dat je precizan algoritam primene AKV – plan postupaka u skladu sa dobijenim rezultatima merenja volemije BIS-om. Nivo izmerene predijalizne volemije koji je zahtevao intervenciju je bio veći od 15% normalne zapremine telesne vanćelijske tečnosti (ECV) kod određenog pacijenta. U slučaju hipovolemijskih simptoma i postdijalizne hipovolemije veće od 6% ECVa, takođe je rađena korekcija preporučene postdijalizne težine. U studiji su učestvovala 83 (48M) pacijenta na hemodijalizi kojima nikada ranije nije rađeno merenje volemije BIS-om i studija je trajala 9 meseci. Srčana struktura i funkcionalne karakteristike su procenjivane ehokardiografski, uz korišćenje *Doppler* ehokardiografije, kao i dvodimenzionalne tehnike *speckle tracking*-a za procenu

parametara snage srčanog deformiteta- *strain*-ova. Određivani su nivoi kardioloških biomarkera u krvi.

Ova studija je odobrena od strane Etičkog komiteta KBC Zvezdara i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju, a svi upitnici koji su korišćeni u studiji detaljno su opisani, a pojašnjen je i način skorovanja kliničkih znakova i simptoma.

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 163 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U studiji je učestvovalo 83 (48m) pacijenata. Hipertrofiju leve komore (LVH) izmerenu ehokardiografski (EHO) je imalo 83% bolesnika, a dijastolnu disfunkciju 93%. Na početku studije je utvrđena statistički značajna korelacija BIS-om izmerenog poremećaja volemije i pre (Av_ROH) i posle dijalize (Av_postROH) sa kardiološkim biomarkerima, troponinom T (TnT) i N-terminalnim prohormonom moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP), kao i sa ehokardiografskim merenjem indeksa leve pretkomore (LAVI). Postdijalizna volemija (Av_postROH) je korelirala statistički značajno i sa indeksom mase leve komore (LVM) indeksirane na 2,7 stepeni telesne visine (LVMI^{2,7}). Tradicionalni klinički parametar, interdijalizni dobitak u težini (WG-Av), nije korelirao dobro ni sa volemijom, ni sa navedenim biomarkerima, ni sa EHO parametrima.

Studiju su završila 73 pacijenta (38 u Aktivnoj - AKV grupi i 35 u Kontrolnoj grupi). Na kraju studije, glavna strukturna promena u Aktivnoj grupi pacijenata je bila redukcija LVM procenjena na osnovu LVMI^{2,7} ($62,8 \pm 19,7 \text{ g / m}^{2,7}$ na početku studije i $57,7 \pm 16,9 \text{ g / m}^{2,7}$ na kraju studije, $p < 0,01$), dok su glavna funkcionalna poboljšanja u ovoj grupi pacijenata bila poboljšanje ejekcione frakcije leve komore (LVEF, sa $41,3 \pm 9,3$ na $44,0 \pm 8,8\%$, $p < 0,01$) i njenog frakcionog skraćenja (FS; sa $27,9 \pm 5,9\%$ na $29,9 \pm 5,9\%$ $p = 0,056$), u skladu sa poboljšanjem radijalne mehanike miokarda leve komore registrovanog višim globalnim radijalnim *strainom* (GRS) na kraju studije (sa $18,56 \pm 10,24\%$ na $21,79 \pm 12,16\%$, $p < 0,05$). Pacijenti u Kontrolnoj grupi su imali značajno pogoršanje dijastolne funkcije procenjeno na osnovu *Doppler*-om izmerenog porasta odnosa vršne brzine transmitalnog punjenja komore u ranoj dijastoli (E talasa) i brzine relaksacije leve komore u ranoj dijastoli merene na lateralnom delu mitralnog anulusa (e' lat; E/e' lateralno; sa $10,6 \pm 5,0$ na $11,1 \pm 4,1$ $p < 0,05$) i posledično povišenje sistolnog pritiska u desnoj komori (SPDK; od $34,8 \pm 10,2 \text{ mmHg}$ do $38,8 \pm 8,4 \text{ mmHg}$, $p < 0,05$). Ove funkcionalne promene kod pacijenata u Kontrolnoj grupi su

bile praćene značajnim pogoršanjem nivoa NT-proBNP: mediana (i interkvartilni interval, IQR) od 5810,0 pg/mL (3339,0 - 15627,0) na početku srudije do 8024,0 pg / mL (4433,0-17467,0; p 0,038) na kraju studije. Kod pacijenata u Aktivnoj grupi je na kraju studije zabeleženo poboljšanje srćane morfologije i funkcije, kao i smanjenje procenta „kritiĉno“ hipervolemiĉnih bolesnika (sa 45% na 24%, p 0,003). Procenat pacijenata sa kliniĉkim znacima ili simptomima predijalizne hipervolemije je u Aktivnoj grupi pao sa 16 na 5%, a u Kontrolnoj porastao sa 17 na 23% i ova međugrupna razlika je bila statistiĉki znaĉajna (p <0,05). Procenat postdijalizno „kritiĉno“ dehidriranih pacijenata (definisano kao $Av_postROH < - 6\%$) u Kontrolnoj grupi je porastao sa 46% na 49%, dok je u Aktivnoj grupi taj procenat pao sa 42 na 29%. Paralelno sa ovim, procenat oligoanuriĉnih pacijenata je porastao samo u Kontrolnoj grupi, sa 63% na 77%, (p = 0,063).

Rezultati dobijeni iz ankete o kvalitetu Źivota su pokazali da su samo oni pacijenti u Aktivnoj grupi koji su tokom studije ostvarili poboljšanje volemije, imali znaĉajnije poboljšanje u dimenziji mentalnog zdravlja, dok su svi ostali pacijenti imali pogoršanje u skoro svim posmatranim skalama i dimenzijama koje nije bilo statistiĉki znaĉajno. Pacijenti u obe grupe koji su na kraju studije imali predijaliznu hipervolemiju u preporuĉenom rangu (do 15% ECV) su imali bolje dimenzije fiziĉkog zdravlja u odnosu na ostale pacijente (p = 0,05). Takođe, bolesnici sa oĉuvanom diurezom posle 9 meseci, imali su bolju kognitivnu funkciju (p < 0,05), manje simtoma (p < 0,01), manji uticaj bolesti bubrega na njihovo zdravlje (p < 0,05), manje bolova (p < 0,01), bili su zadovoljniji (p < 0,05) i bolje su ocenjivali socijalnu podršku (p < 0,05).

U kliniĉkom praćenju posle završetka studije, kardiovaskularne incidente je imalo 14 (19%) bolesnika: 6 (16%) u Aktivnoj i 8 (23% u Kontrolnoj grupi). Izraćunati su *cut-off* nivoi kako TnT (0,067 ng/ml) i NT-proBNP (7250 pg/ml), tako i Av_ROH (13%) i Av_postROH (-3%) i globalni longitudinalni *strain* (GLS; -8,5%) koji su se statistiĉki znaĉajno razlikovali u pogledu rizika za ove incidente i sa dobrom osetljivošću i specifiĉnoću. Umrlo je 11 (15%) ispitanika. Pomenute *cut-off* vrednosti svih pet parametara su bile statistiĉki znaĉajni prediktori smrtnih ishoda. Na kraju, pomoću Cox-ovog modela proporcionalnog rizika i nakon podešavanja za moguće doprinoseće varijable (pol, starost, dijalizni staŹ, dijabetes, hipertenziju i diurezu), dobijeno je da je najznaĉajni prediktor preŹivljavanja *cut-off* nivo TNT od 0,067 ng/ml. Pacijenti sa vrednošću TnT iznad ovog nivoa, imali su 5,6 puta veći rizik za smrtni ishod u odnosu na bolesnike sa niŹim vrednostima od ovog nivoa (p < 0,05).

C) Uperedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U studiji dr Paunića je potvrđeno da aktivna kontrola volemije uz pomoć kvantitativnog određivanja volemije BIS-om moŹe da utiće na smanjenje LVM i na bolju kontrolu kardiobiomarkera. U nekoliko prospektivnih studija je BIS merenje korišćeno da bi se odredila „suva“ teŹina i u njima je pokazano da ovakav pristup moŹe da dovede do poboljšanja LVM i krvnog pritiska (Hur i sar. 2013, Onofriescu i sar. 2014.godine). Velasco i saradnici su u istraŹivanju objavljenom 2012. godine pokazali da korekcija hipervolemije

procenjene BIS-om može da dovede do poboljšanja i srčanih biomarkera, što je izostalo u studiji *Moissla* i sar. 2013.godine. U radu dr Paunića opisano je i poboljšanje izvesnih parametara dijastolne disfunkcije i srčanog deformiteta, što do sada nije opisano u literaturi. Pokazano je i da volemija procenjena BIS metodom ne korelira sa interdijaliznim „dobitkom“ u težini, što je u skladu sa istraživanjem *Antlangera* i sar. objavljenom 2013.godine. Redukcija hipervolemije uz pomoć primene AKV je uticala povoljno na dimenziju mentalnog zdravlja kod ispitanika u istraživanju dr Paunića. Slične rezultate je imala i studija *Moissla* i sar. 2013. godine.

Za definisanje vrednosti *cut-off* nivoa predijalizne hipervolemije koja je povezana sa visokim rizikom za smrtnog ishoda, *Wizemann* i saradnici su 2009. godine na osnovu studije preseka i prospektivnog 3,5 godišnjeg praćenja, na većem uzroku pacijenata (269), predložili da to bude 15% ECV i taj nivo je i korišćen u studiji dr Paunića. U poslednjih nekoliko godina, insistira se i na nivou od 13% za žene, ali podatka u literaturi na osnovu kog je to predloženo nema (*Zoccali* i sar. 2017.godine). Na osnovu rezultata istraživanja dr Paunića nivo od 13% zaista je bio još prihvatljiviji, iako ovde nije rađena podela prema polu - zbog relativno malog broj ispitanika (73).

U ovom radu odgovoreno je i na pitanje preporučene postdijalizne hipovolemije. Koliko god da je jasno da svaki pacijent zahteva individualni pristup i procenu optimalne postdijalizne volemije, dobijeni rezultati mogu da pomognu u definisanju opštih smernica. Pokazalo se da bolju srčanu morfoligiju i funkciju, niži nivo kardiobiomarkera i bolje preživljavanje imaju bolesnici sa nešto većom hipovolemijom - preko 3% njihove normalne volemije vanćelijske tečnosti. Ovakav zaključak je u skladu sa istraživanjem *Dekker* i sar. objavljenom 2017. godine, gde je postdijalizna hipovolemija < -1,1L euovolemije bila povezana sa manjim rizikom (HR 0,74) za smrtni ishod.

Predloženi *cut-off* nivo NT-proBNP u radu dr Paunića (7350 pg/ml) je u skladu sa rezultatom *Davida* i sar. iz 2007 (predložen nivo u toj studiji, rađenoj na 62 pacijenta je 7200 pg/ml). *Velasco* i sar. 2012. godine su predložili znatno niži nivo (1200 pg/ml), u istraživanju koje je imalo 30 pacijenata i od toga samo 27% sa LVH. Vrednost za *cut-off* nivo TnT u istraživanju dr Paunića (0,067 ng/ml) je nešto niža nego u pomenutom radu *Velasca* i sar. (0,1 ng/ml), ali u skladu sa rezultatima *Antlangera* i sar. iz 2013. godine (0,07 ng/ml) i *Junga* i sar. iz 2015. godine (0,06 ng/ml), u studiji rađenoj kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi. Takođe, vrednost GLS od -8,5% je u skladu sa nalazima *Parka* i sar. iz 2018, u studiji koja je obuhvatila preko 4100 bolesnika sa srčanom slabošću, gde je nivo GLS viši od -8% bio snažan prediktor smrtnog ishoda

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Paunic Z, Dekleva-Manojlovic M, Markovic-Nikolic N, Rancic N, Dimkovic N. Impact of active fluid management on cardiac hemodynamic and mechanics in patients on maintenance hemodialysis. *Vojnosanit Pregl* [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 1];(00):58–58. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0042-84501800058P>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj bioimpedantne spektroskopije na kardiovaskularne pokazatelje i kvalitet života kod hroničnih bolesnika na lečenju hemodijalizom“ dr Zorana Paunića, predstavlja originalni naučni doprinos u pokušaju korišćenja savremenih tehnologija u određivanju optimalne telesne težine ovih bolesnika i sa predlogom kako da se podaci dobijeni ovim merenjem implementiraju u kliničku praksu. Ovo je pionirski rad u našoj zemlji kako u pogledu određivanja volemije kod bolesnika na hemodijalizi bioimpedantnom spektroskopijom, tako i u pogledu primene koncepta aktivne kontrole volemije. U svetskoj literaturi su još uvek retke studije u kojima je na ovakav način i prospektivno praćeno stanje pacijenata na dijalizi.

Rezultati proistekli iz studije dr Paunića potvrđuju da je primenom pomenutog koncepta i uz BIS procenu volemije moguće smanjiti hipertrofiju leve komore, pa čak i popraviti neke parametre dijastolne disfunkcije i srčanog deformiteta, a o tome još uvek nema dovoljno podataka u dostupnoj literaturi. Takođe, studija je pokazala da je ovakvim pristupom moguće održati rezidualnu diurezu, koja se od strane mnogih autora smatra važnijom za preživljavanje bolesnika na dijalizi od laboratorijskih parametara adekvatnosti dijalize.

U skladu sa boljom regulacijom hipervolemije i očuvanom diurezom bili su i rezultati ankete o kvalitetu života vezanim za zdravlje. U doktorskoj tezi dr Paunića mogu se naći odgovori i na pitanje koje bi vrednosti poremećaja volemije pre i posle dijalize bile tolerabilne i koje bi vrednosti kardiobiomarkera mogle da ukažu na povećan kardiovaskularni rizik i opšti mortalitet u ovoj populaciji, što, uz proveru na većoj grupi pacijenata, takođe može biti od velikog značaja u svakodnevnom kliničkom radu.

Doktorska disertacija dr Zorana Paunića 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, a imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Zorana Paunića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 28.06.2018.god.

Članovi Komisije:

Prof. dr Višnja Ležaić

Mentor:

Prof. dr Nada Dimković

Prof. dr Milica Dekleva-Manojlović

Prof. dr Dejan Petrović
