

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine , broj 5940/16-AK , imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Dugoročni efekti kateter-ablacije sporog puta atrioventrikularnog čvora ”,

Kandidata Mr dr Aleksandra Kocijančića, zaposlenog u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Mentor je Prof. dr Dragan Simić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Siniša Pavlović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Arsen Ristić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. Dr Goran Koraćević, 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 Mr dr Aleksandra Kocijančića je napisana na ukupno 98 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze 46 tabela i 6 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U uvodu je precizno definisano šta je atrioventrikularna nodalna reentry tahikardija, navedeni su epidemiološki podaci vezani za supraventrikularne tahikardije, navedene su anatomske i fiziološke karakteristike atrioventrikularnog čvora. Detaljno je objašnjen mehanizam kružnog kretanja impulsa u AV čvoru i način nastajanja atrioventrikularne nodalne reentry tahikardije. U pojedinačnim podpoglavljima navedena je podela na

različite tipove tahikardije i opisane su elektrokardiografske karakteristike atrioventrikularne nodalne reentry tahikardije. Naglašene su mogućnosti farmakološkog lečenja, kako akutnog zbrinjavanja tako i hronične terapije. Konačno, detaljno je objašnjena uloga kateter-ablacije u lečenju, stopa uspešnosti i komplikacije procedure kao i dugoročni efekti ablacije, prema dosadašnoj literaturi.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja dugoročne efikasnosti kateter-ablacije u lečenju atrioventrikularne nodalne reentry tahikardije, učestalosti pojave AV bloka u periodu praćenja, kao najčešće komplikacije procedure. Analizirana je potreba za redukcijom ili obustavljanjem antiaritmijske terapije u periodu praćenja nakon ablacije. Analizirana je pojava i učestalost drugih aritmija eventualno povezanih sa kreiranjem novog aritmijskog supstrata tokom ablacije.

U poglavlju **materijal i metodologija** je navedeno da se radi o kliničkoj i prospektivnoj studiji, koja je obuhvatila sve pacijente kojima je urađena kateter-ablacija sporog puta atrioventrikularnog čvora u periodu od januara 2007. do decembra 2009. u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije. Pacijenti su klinički praćeni na kontrolnim pregledima do februara 2018., radi analize ranih i kasnih ishoda intervencije. Precizno su definisani kriterijumi uključivanja i isključivanja iz studije. Svi ispitanici potpisali su informisani pristanak o detaljima istraživanja. Detaljno je prikazana metodologija prikupljanja podataka, kao i elementi statističke obrade dobijenih podataka. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **Rezultati** 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 94 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Naša prospektivna klinička studija obuhvatila je 92 ispitanika kojima je postavljena dijagnoza supraventrikularne tahikardije po tipu AVNRT i urađeno elektrofiziološko ispitivanje i RF kateter-ablacija sporog puta. Od toga, dva pacijenta su umrli u periodu od 12 meseci posle intervencije, znači ostalo ih je 90 (61 žena i 29 muškaraca) koji su bili dostupni za dalje praćenje. U periodu od 10 godina od radiofrekventne kateter-ablacije, 26 ispitanika nije bilo dostupno za kontrolu, te je praćeno 64 pacijenta. Od tog broja, 57 pacijenata je bilo živo posle 10 godina od ablacije, dok je sedmoro preminulo. Prosečna starost ispitanika bila je 52.0 godine, 15.2% imalo je prisutnu strukturnu bolest srca a 38 ispitanika(41.3%) druge komorbiditete. Arterijsku hipertenziju, kao najčešći komorbiditet, imao je 31 pacijent. Detaljno su navedeni elektrofiziološki parametri pre, tokom i neposredno nakon intervencije: dvojna fiziologija AV čvora, ciklus tahikardije, broj i vreme trajanja RF aplikacija, Rtg vreme i doza zračenja, tranzitorni AV i VA blok tokom intervencije. Primarno je intervencija bila uspešna kod 98.9% ispitanika a stopa reintervencije bila je 10.9%. Kod 3 pacijenta(3.3%) registrovan je permanentni AV blok I-III stepena a kod jednog pacijenta bila je neophodna implantacija pejsmejker. Čak 74 (80.4%) pacijenata nije zahtevalo dalje uzimanje antiaritmijske terapije posle intervencije. Kod 91.3% ispitanika u našoj grupi detektovana je tipična forma AVNRT(slow-fast). Dokazana je statistički značajna razlika u svim parametrima fiziologije AV čvora pre i posle intervencije: prisustvu dvojne fiziologije, vrednosti ERP AV čvora i vrednosti Wenckebach CL. Pokazano je da postoji pozitivna korelacija između tranzitornog AV i VA bloka tokom ablacije i trajnog AV bloka I-III stepena nakon 12 meseci praćenja. Nije utvrđena korelacija u stopi recidiva SVT u odnosu na ablaciju ili modifikaciju(parcijalnu ablaciju) sporog puta. Kao prediktor neuspešnosti procedure identifikovano je prisustvo AF/AFL pre intervencije. U periodu praćenja registrovana su 4 recidiva SVT, odnosno odsustvo recidiva zabeleženo je kod 94 (95.92%) ispitanika. Nakon 10 godina praćenja, nije utvrđena statistički značajna razlika prema polu u odnosu na smrtni ishod ,pojavu AV bloka ili pojavu drugih aritmija. Ispitanici kod kojih je registrovan trajni AV blok bili su značajno stariji (16 godina u proseku) na početku

istraživanja u odnosu na grupu bez AV bloka, takođe je pokazana pozitivna korelacija između starosti i dužine PQ intervala u periodu praćenja.

Ispitanici koji su posle 10 godina praćenja imali dijagnostikovanu aritmiju bili su na početku istraživanja nešto stariji od ispitanika kod kojih se nije razvila aritmija, ali razlika nije statistički značajna. Utvrđena je značajna redukcija u prosečnom broju antiaritmika u periodu praćenja u odnosu na počekat istraživanja. Nismo utvrdili povezanost strukturne bolesti srca na početku sa pojavom drugih aritmija ali postoji statistički značajna povezanost strukturne bolesti sa kasnijim smrtnim ishodom. Ispitanici koji su na početku imali strukturnu bolest srca imali su 24 puta veću šansu da budu u grupi umrlih posle praćenja od 10 godina od ablacije. Naša studija nije pokazala razliku u postojanju AF/AFL u periodu praćenja u odnosu na postojanje aritmije na početku istraživanja ili na postojanje aritmije tokom kateter-ablacije. U dugoročnom praćenju od 10 godina nismo registrovali povezanost između tranzitnog AV ili VA bloka tokom procedure i trajnog AV bloka. Najčešće korišćeni antiaritmik u periodu praćenja je bio beta-blokator, kod 66.7% ispitanika koji su uzimali terapiju, a kao najčešći razlog utvrdili smo arterijsku hipertenziju(45.8% ispitanika). Univarijativni logistički regresioni modeli identifikovali su starost preko 55 godina, strukturne bolesti srca i trajni AV blok nakon intervencije kao značajne prediktore za ishod smrti nakon desetogodišnjeg praćenja.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ovog istraživanja su većim delom u skladu sa rezultatima radova drugih autora koji se bave analizom dugoročnih efekata kateter-ablacije sporog puta AV čvora. U većini studija dokazana je visoka dugoročna efikasnost procedure i niska učestalost komplikacija. Podaci iz literature potvrđuju sličnu raspodelu prema polu kao u našoj studiji; u grupi Portera i saradnika od 1754 pacijenta 70% čine žene, dok je u grupi Feldmana i saradnika 66% ispitanika ženskog pola. U našoj grupi 67.4% ispitanika čine žene. Promene povezane sa starenjem u atrijalnoj elektrofiziologiji uslovljavaju da je u kasnijem životnom dobu AVNRT dominantni mehanizam supraventrikularnih tahikardija, potvrđuju studije Nattela i sar. i Goyala i sar. U našoj studiji prosečna

starost ispitanika je 52.0 godina. Mada je studija Kuo i sar. pokazala da je kod značajnog broja pacijenata moguća indukcija AVNRT bez postojanja dvojne fiziologije, naši rezultati pokazuju da gotovo svi pacijenti (97.8%) imaju prisutan ovaj parametar. U studiji Josephsona i saradnika sa 904 pacijenta potvrđeni su naši rezultati distribucije tipova AVNRT; 90.8% imalo je tipičnu formu tahikardije, u našoj grupi 91.3%. Primarni uspeh procedure postignut je kod 98.9% ispitanika u našoj grupi, što potvrđuju u drugi autori: Kulakowski i sar., Calcins i sar. i Parizek i sar., gde je uspešnost bila 95%-97.8%. U grupi Velasqueza i sar. potvrđeno je da je modifikacija dvojne fiziologije AV čvora prediktor dugoročnog uspeha procedure, što potvrđuje i naše istraživanje. Evropska multicentrična studija sa 880 pacijenata kojima je urađena ablacija brzog ili sporog puta ispitala je učestalost periproceduralnog AV bloka III stepena; kod pacijenata kojima je urađena ablacija brzog puta 5,3% imalo je kompletan AV blok tokom intervencije, kod ablacije sporog puta učestalost iznosi 2,0%, dok je u našoj studiji kod jednog pacijenta bila indikovana ugradnja pejsmejkera zbog AV bloka III stepena. Yaminisharif i sar. prijavljuju učestalost AV bloka II i III stepena od 1-3%. U nemačkom nacionalnom registru praćeno je više od 12000 pacijenata posle ablacije različitih formi SVT. U periodu praćenja zabeležena je značajna redukcija antiaritmijske terapije u grupi pacijenata sa AVNRT. Najveći broj pacijenata, oko 36%, koristio je beta-blokatore u periodu praćenja, dok su antiaritmici I i III grupe retko korišćeni. Naše istraživanje potvrđuje značajnu redukciju antiaritmika u periodu posle ablacije a najčešće korišćeni lek takođe je bio beta-blokator. Dokazali smo da je kateter-modifikacija dugoročno jednako uspešna kao i kateter-ablacija AVNRT, što je pravilo kontraverzu u dosadašnjoj literaturi. Lombardi sa saradnicima u svom radu zaključuje da je kateter-modifikacija sporog puta jednako uspešna kao i potpuna kateter-ablacija. Sa druge strane, Giazitzoglou sa saradnicima zaključuje da zaostala dvojna fiziologija AV čvora nakon ablacije nosi povišen rizik od recidiva SVT. U ovoj studiji kod sva 3 pacijenta sa recidivom urađena je modifikacija sporog puta. U studiji Estnera i saradnika nakon tri godine praćenja posle ablacije sporog puta jedini prediktor recidiva AVNRT bilo je mlađe životno doba, dok su u našoj grupi kao prediktor neuspeha procedure označno je prisustvo AF/AFL na početku istraživanja. Naša studija dokazala je visoku efikasnost i bezbednost procedure korišćenjem pristupa ablacijom sa 2 katetera u odnosu na pristup sa 3 ili 4 katetera, što potvrđuje i dostupna literatura.

Studija Topilskog i saradnika nakon ablacije sporog puta korišćenjem dva katetera (ablacionog i dijagnostičkog) u potpunosti potvrđuje naše rezultate. Ova studija obuhvatila je 901 pacijenta a vreme praćenja bilo je 12 meseci. Obzirom da je u drugim studijama (Dagres i sar., Kimman i sar.) učestalost AF nakon ablacije i perioda praćenja 6-10% naši podaci su u velikoj meri u korelaciji sa postojećim.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Kocijančić A, Simić D, Mujović N, Potpara T, Kovačević V, Marinković M, Marić-Kocijančić J, Kocijančić Belović D. LONG-TERM OUTCOMES AFTER CATHETER-ABLATION OF ATRIOVENTRICULAR NODAL REENTRANT TACHYCARDIA: A TEN YEAR FOLLOW-UP. Vojnosanit Pregl. 2018; (DOI:10.2298/VSP180314092K)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "Dugoročni efekti kateter-ablacije sporog puta atrioventrikularnog čvora" dr Aleksandra Kocijančića predstavlja originalan naučni doprinos u sagledavanju mogućnosti lečenja pacijenata sa atrioventrikularnom nodalnom reentry tahikardijom. Na osnovu rezultata ove disertacije, koja je prvi naučni rad na ovu temu u našoj populaciji, kateter-ablacija se nameće kao lečenje izbora za ovu grupu pacijenata, obzirom na dugoročne pozitivne efekte procedure i nisku učestalost komplikacija. Rezultati ovog rada potvrđuju uspešnost kateter-modifikacije sporog puta u odnosu na kompletnu ablaciju i u najvećoj meri otklanjaju rediofrekventnu leziju kao novi aritmogeni supstrat, što je predstavljalo dilemu u dosadašnjoj literaturi. Obzirom na dugoročni period praćenja od deset godina, rezultati disertacije mogu pomoći u pristupu pacijentima sa ovom dijagnozom u našoj sredini.

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

U Beogradu 22.6.2018. godine

Članovi Komisije:

Prof.dr Siniša Pavlović

Prof. dr Arsen Ristić

Prof. dr Goran Koraćević

Mentor:

Prof.dr Dragan Simić
