

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2020. godine, broj 9700/07-IM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Uticaj pola i godina starosti bolesnika na kvalitet lečenja, morbiditet i mortalitet u srčanoj insuficijenciji“**

kandidata dr Ivana Milinkovića, zaposlenog na Klinici za kardiologiju, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Petar M. Seferović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Arsen D. Ristić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Dragan V. Simić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Goran Davidović, 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 Ivana Milinkovića napisana je na ukupno 50 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 12 tabela i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je navedena detaljna epidemiologija srčane slabosti i to incidencija, prevalencija i rizik za nastajanje u opštoj populaciji, sa posebnim osvrtom na specifičnosti prema polu i godinama starosti. Takođe, navedeni su podaci o hospitalizacijama i mortalitetu od srčane

insuficijencije (SI), kao i značaju za kvalitet života i logističko i finansijsko opterećenje zdravstvenih sistema.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za uticaj godina starosti i pola na lečenje bolesnika sa SI i njihovu udaljenu prognozu. U tim analizama su istaknuti nedostaci studija i registara, jer manju broj uključenih bolesnica otežava tumačenje rezultata i njihovu primenu. Uz to, istaknuto je da dosadašnje analize o uticaju pola i starosti na primenu medikamentne terapije SI, morbiditet i mortalitet, nisu odgovorile na većinu značajnih pitanja. Razlog toge je što su do sada podaci dobijeni analizom malog broja bolesnika, nacionalnih registara, subanalizom randomizovanih kliničkih studija na selektivnim grupama bolesnika, ili je morbiditet i mortalitet procenjivan pre primene savremenih metoda lečenja (lekova i uređaja). Zaključeno je da su dalja istraživanja razloga manje primene medikamentne terapije za srčanu slabost prema preporukama (guidelne directed medical treatment-GDMT) kod žena i starijih bolenika važna kako bi se adekvatnim delovanjem popravilo lečenje i poboljšali ishodi.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja razlika u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom prema polu i godinama starosti, zatim ispitivanju uticaja pola i godina starosti na jednogodišnji ukupni mortalitet i hospitalizacije zbog srčane slabosti. Uz to, jedan od ciljeva je bila identifikacija prediktora manjeg propisivanja medikamente terapije za srčanu slabost.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da su podaci dobijeni analizom Registara za srčanu insuficijenciju sa dugoročnim praćenjem (ESC Heart Failure-Long-term Registry), koji je po svojim karakteristikama prospektivan, multicentričan, multinacionalan i opservacioni. Analiza je obuhvatila bolesnike sa hroničnom srčanom insuficijencijom lečenih u periodu od 2011 do 2016 u 2009-2011. godine. Zemlje koje su učestvovale u Registru su: Austrija, Bosna i Hercegovina, Bugarska, Češka, Egipat, Francuska, Grčka, Italija, Izrael, Letonija, Litvanija, Mađarska, Poljska, Portugalija, Rumunija, Srbija, Slovenija, Slovačka, Švedska i Turska. U Registru učestvuje ukupno 133 centra, od kojih 47% univerzitetskih, 49% lokalnih ili regionalnih i 4% privatnih bolnica. Kako je po broju uključenih bolesnika Srbija bila na četvrtom mestu, sa 1883 ispitanika, Evropsko udruženje za srčanu slabost omogućilo

doktorantu (koji je aktivno unostio bolesnike u Registar iz Srbije) pristup podacima i odobrilo da izvrši njihovu obradu za potrebe svoje doktorske disertacije. Detaljno su opisani i uključujući i isključujući kriterijumi, kao i procedura odobrenja Protokola, kontrole kvaliteta podataka i praćenja bolesnika tokom studije do jedne godine od uključivanja. Takođe, precizno su opisane sve statističke metode koje su korišćene za prikazivanje, analizu i tumačenje rezultata.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka iz literature sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

**Literatura** sadrži spisak od 70 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Analizirano je 9428 bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom koji su ambulatno pregledani i lečeni, od čega 28.5% žena. Žene su bile starije (medijana godina žena 69, muškaraca 65), nižeg indeksa telesne mase (ITM), višeg srednjeg sistolnog pritiska (SP) i srčane frekvence (SF), veće srednje ejskione frakcije leve komore (EFLK) u poređenju sa muškarcima (žene  $41.8 \pm 15.0\%$ ; muškarci  $35.3 \pm 12.6\%$ ) i veću prevalencu očuvane EFLK  $>45\%$ . Kod muškaraca su češći komorbiditeti bili ishemijsko oboljenje srca (IOS), tip 2 dijabetesa, periferna arterijska bolest (PAB), hronična obstruktivna bolest pluća (HOBP), sleep apnea, poremećaj funkcije bubrega ( $p < 0.001$  za sve), predhodni moždani udar ( $p = 0.005$ ) i disfunkcija jetre ( $p = 0.001$ ). Sa druge strane, osobe ženskog pola su češće imale aortnu stenozu i depresiju.

Na uključivanju u studiju, veliki procenat bolesnika je dobijao inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI)/blokatore angiotenzinskih receptora (ARB) (85.7%) i beta blokatore (BB) (88.7%). Suprotno tome, samo 58.8% bolesnika je imalo u terapiji antagoniste mineralokortikoidnih receptora (MRA). Primetno manje osoba ženskog pola je lečeno sa ACEI/ARB, BB i MRA. Nakon jedne godine praćenja, primena ACEI/ARB, BB i MRA je

bila slična kao na početku (86.5%, 88.8% i 58.7%). Uz to, i dalje je postojala značajna razlika u primeni ACEI/ARB, BB, i MRA kod žena u odnosu na muškarce. Sa starenjem je sve manje bolesnika dobijalo GDMT kod oba pola tokom celog trajanja praćenja.

Pol nije bio nezavisan prediktor primene ACEI/ARB, BB i MRA kod bolesnika sa EFLK  $\leq$  45%. Sa druge strane, veća starost ( $> 75$  godina) je bila značajan prediktor manje upotrebe GDMT u poređenju sa mlađim starosnim grupama.

Verovatnoća da se bolesnici leče primenom ACEI/ARB je rasla sa većim ITM i kod onih koji nisu imali SP  $< 110$  mmHg. Sa druge strane, manju verovatnoću da dobiju ACEI/ARB su imali bolesnici viših NYHA klasa (III-IV), oni koji su ranije bili hospitalizovani zbog SI, kao i svi oni sa poremećajem funkcije bubrega i jetre. Bolesnici kod kojih je ranije postavljena dijagnoza SI su imali su i veću verovatnoću da budu lečeni BB u odnosu na one sa novootkrivenom SI. Nasuprot tome, verovatnoća da se BB nalaze u terapiji je bila manja kod bolesnika NYHA klase III-IV, kao i onih koji su imali HOBP, depresiju i ugrađen pejsmejker. Kada su u pitanju MRA, bolesnici sa nižim SP, višom NYHA klasom III-IV, predhodnom hospitalizacijom zbog SI, prisutnim trećim srčanim tonom i AF, su češće lečeni ovom grupom lekova. Sa druge strane, poremećaj bubrežne funkcije je bio povezan sa manjom upotrebom MRA.

Najčešći uzrok mortaliteta kod oba pola je bila kardiovaskularna (KV) smrt (52%), dok je ne-KV prijavljena kod 23%, a neklasifikovana kod 25% bolesnika. Hospitalizacije iz bilo kog razloga su registrovane kod 25.7% bolesnika, a kod 12% razlog hospitalizacija je bila pogoršanje SI. U poređenju sa muškarcima, kod žena je zabeležena manja stopa ukupnog mortaliteta i ukupnih hospitalizacija, kao i manja stopa hospitalizacija zbog pogoršanja SI. Iako je mortalitet bio manji kod žena, nije bilo razlika u uzrocima smrti povezanih sa polom.

Analize ukupnog mortaliteta i ukupnih hospitalizacija, kao i hospitalizacija zbog pogoršanja SI su pokazale da postoji značajan porast u starijim starosnim grupama kod oba pola. Muškarci su imale veći mortalitet u odnosu na žene, a nezavisno od EFLK. Kada su u pitanju hospitalizacije, bolesnici sa EFLK  $\leq$  45% kod oba pola su imali više rehospitalizacija u odnosu na one sa EFLK iznad 45%. Kada se uzmu u obzir starosne grupe bolesnika i EFLK, nabolje preživljavanje je bilo kod mlađih bolesnika sa boljom EFLK, dok se taj broj

smanjivao sa staranjem i pogoršanjem EFLK i bio najmanji u grupi starijih od 75 godina i sa EFLK  $\leq$  45%.

Pol nije bio nezavisan prediktor mortaliteta kod bolesnika sa EFLK  $\leq$  45%. Relativni rizik mortaliteta je bio značajno niži kod mlađih bolesnika. Rizik od mortaliteta se povećavao u kategorijama nižeg sistolnog pritiska, NYHA klasama III-IV, u slučaju prisustva zastojnih promena na plućima ili periferiji, kod onih sa aornom stenozom, PAB i bubrežnom slabošću.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

U okviru doktorata analizirani je populacija srednje starosti 66 godina, koja je mlađa u poređenju sa ranijim registrima hronične SI, gde je srednja starost bila iznad 70 godina [Brandsaeter i sar. 2011, Lawson i sar. 2018, Kenchaiah i sar. 2015, Conde-Martel i sar. 2015], Na ovaj način su dobijeni važni podaci o kliničkim karakteristikama i lečenju relativno mlađe populacije bolesnika sa SI iz svakodnevne kardiološke prakse u Evropi.

Sprovedenom analizom u okviru doktorata je potvrđeno da je proporcija bolesnika muškog pola sa SI veća (71.5%) u odnosu na ženski pol, kao i u većini dosadašnjih studija i registara [Brandsaeter i sar. 2011, Lawson i sar. 2018, Kenchaiah i sar. 2015, Conde-Martel i sar. 2015, O'Meara E i sar. 2007, Martinez-Selles o sar. 2012, Eisenberg i sar. 2018, Melgaard i sar. 2015]. Iako su razlozi višestruki, razlika zastupljenosti polova može biti značajna prilikom procene da li dokazi koji proizilaze iz kliničkih studija o GDMT mogu biti primenljivi na oba pola.

Žene su bile u proseku bile 4 godine starije i imale više simptoma, odnosno bila u višoj NYHA klasi III-IV, uprkos sličnoj kliničkoj prezentaciji i boljoj EFLK, što je slično ranijoj meta-analizi MAGGIC grupe, na 41,949 bolesnika. Međutim, žene sa SI su ovoj analizi u proseku bile 5 godina starije u poređenju sa muškarcima (žene  $70.5 \pm 12.1$  godina; muškarci  $65.6 \pm 11.6$  godina). Uz to, ova analiza je utvrdila da žene u poređenju sa muškarcima imaju više simptoma SI, najverovatnije kao posledicu razlika u etiologiji, sposobnosti hemodinamske adaptacije i percepcije bolesti [Shaw i sar. 2006, Chamberlain i sar. 2015].

Kod najznačajnijih komorbiditeta, analiza je pokazala da je prevalencija koronarne bolesti i bubrežne slabosti kod žena bila manja (muškarci 19.7%; žene 16.5%), a hipertenzije i

dijabetesa veća (muškarci 28; žene 32%), u odnosu na muškarce. Slično rezultatima doktorata, analiza MAGGIC baze podataka, je pokazala manju prevalenciju ishemijskog oboljenja srca (žene 46.3%; muškarci 58.7%) i veću prevalenciju hipertenzije (žene 49.9%; muškarci 40.0%) kod žena [Martinez-Selles i sar. 2012,]. Prevalenca tipa 2 dijabetesa (T2DM) kod bolesnika sa SI varira od 20-40% i manje je zastupljena u randomizovanim kliničkim studijama u odnosu na registre. U studiji CHART-2, učestalost T2DM je bila manja kod žena nego kod muškaraca (žene 31.7 %; muškarci 36.4 %) [Ghali i sar. 2003]. Nasuprot tome, analiza MAGGIC baze podataka je pokazala da žene imaju manju učestalost T2DM (muškarci 25.4 %; žene 22.8 %) [Martinez-Selles i sar. 2012]. Kako je bubrežna slabost uglavnom kriterijum za isključenje iz studija, u registrima je njena prevalencija kod bolesnika sa SI uvek veća. U Olmsted kohorti, prevalencija hronične bubrežne slabosti je bila manja kod žena u odnosu na muškarce sa SI, nezavisno od EFLK [Chamberlain i sar. 2015]. Nasuprot tome u Španskom registru RICA (The National HF Registry under the Spanish Society of Internal Medicine), više žena je imalo hroničnu bubrežnu slabost, u odnosu na muškarce (žene 59.1%; muškarci 53.0%), ali to nije imalo uticaja na preživljavanje bolesnika [Conde-Martel i sar. 2015] za razliku od analize u doktoratu gde je ona bila povezana sa lošim ishodom.

Većina populacije analizirane doktoratom (77%) je imala EFLK  $\leq 45\%$ . U poređenju sa muškarcima, žene su imale veću srednju EFLK (muškarci  $35 \pm 13\%$ ; žene  $42 \pm 15\%$ ) i veću proporciju sa EFLK  $> 45\%$ . Ovi nalazi su u skladu sa predhodnim analizama koje pokazuju manju učestalost srčane insuficijencije sa redukovanom EFLK (HFREF) kod žena u odnosu na muškarce [Kenchaiyah i sar. 2015, Martinez-Selles i sar. 2012, Ho i sar 2013, Ho i sar. 2012].

Uprkos dobroj zastupljenosti GDMT u celokupnoj studijskoj populaciji, pojedinačna primena ACEI/ARB, BB i MRA je bila manja kod žena u odnosu na muškarce. Jedan od razloga može biti veća prevalenca SI sa očivanom EFLK kod žena, gde ovi lekovi nemaju dokaze da poboljšavaju preživljavanje. Takođe, primećeno je da propisivanje GDMT opada sa starenjem kod oba pola, kao i da raste upotreba diuretika, oralnih antikoagulanasa, amiodarona i druge terapije pridruženih oboljenja. Ovo se može objasniti većim stepenom kongestije i brojem komorbiditeta u starijoj populaciji. Nakon jedne godine praćenja, nije bilo poboljšanja primene GDMT kada se posmatraju i oba pola i sve starosne grupe. Pol nije bio nezavisan prediktor primene GDMT (u subpopulaciji sa EFLK  $\leq 45\%$ ), ali je zato starost preko  $> 75$  godina bio nezavisan prediktor manje primene GDMT, nakon jedne godine praćenja. Ovo ukazuje da je starost važna prepreka implementaciji GDMT, što može imati nepovoljan uticaj

na prognozu ovih bolesnika. Ovi rezultati su slični onima dobijenim u MAGGIC meta-analizi, studiji CHART 2 i CHARM Programu [Ghali i sar. 2003, O'Meara i sar. 2007, Martinez-Selles i sar. 2012], iako je ukupna proporcija bolesnika koja dobija GDMT bila veća u poređenju sa ovim studijama. U registru IMPROVE HF, primećen je trend manjeg propisivanja GDMT sa starenjem, nezavisno od pola, ali je upotreba ACEI/ARB, BB i MRAs bila slična i kod muškaraca i kod žena [Yancy i sar. 2009].

Žene su imale manji ukupni mortalitet i ukupne hospitalizacije, kao i manje hospitalizacije zbog SI. Ovi rezultati su slični onima iz studije CHARM i meta-analize MAGGIC [O'Meara E i sar. 2003, Martinez-Selles i sar. 2012]. Takođe, bolji ishodi su primećeni kod bolesnika <60 godina, dok su muškarci iznad 60 godina starosti imali veći ukupni mortalitet i verovatnoću za nastanak nenaprasne smrti u poređenju sa ženama [Martinez-Selles i sar. 2012, Halliday i sar. 2018, Triposkiadis i sar. 2016, Heywood i sar. 2010, Komajda i sar. 2019]. Ovi rezultati su verovatno posledica razlike u osobinama i komorbiditetima između bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom i onih sa SI bilo koje etiologije, koji su analizirani u sklopu ove doktorske disertacije. U analizi u okviru doktorata, ukupni mortalitet, ukupne hospitalizacije i hospitalizacije zbog SI su značajno rasle sa starenjem kod oba pola. Pol, sa druge strane, nije bio nezavisan prediktora ukupnog mortaliteta.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Lainščak M\*, **Milinković I\***, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD, Laroche C, Ferrari R, Coats AJS, McDonagh T, Filippatos G, Maggioni AP, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Simić D, Ašanin M, Eicher JC, Yilmaz MB, Seferović PM; European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2020 Jan;22(1):92-102 (\*prvi koautori)

## **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija **Uticaj pola i godina starosti bolesnika na kvalitet lečenja, morbiditet i mortalitet u srčanoj insuficijenciji**, dr Ivana Milinkovića na velikoj multinacionalnoj kohorti bolesnika lečenih ambulatno u sklopu Registra ESC HF-LT, predstavlja originalni naučni rad koji pomaže razumevanju razlike u kliničkoj prezentaciji, lečenju i ishodima bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom, a koje su povezane sa godinama starosti i polom bolesnika.

Ova disertacija je pokazala da postoje značajne razlike u kliničkim karakteristikama i lečenju bolesnika sa SI koje su povezane sa godinama starosti i polom. Uz to, primećeno je smanjene propisivanja GDMT sa starenjem kod oba pola, što dovodi do zaljučka da postoji manja upotreba preporučene terapije, a što može imati negativne efekte na prognozu bolesnika. Iako pol nije bio nezavisan prediktor propisivanja GDMT niti ishoda kod ovih bolesnika, starost >75 godina je bila nezavisan predictor manje upotrebe GDMT i veće stope ukupnog mortaliteta.

Podaci koji mogu da poboljšaju lečenje i stratifikaciju bolesnika su izuzetno važni. Nepromenljivi demografski podaci, kao što su pol i starost bolesnika bi u ovom smislu mogli da imaju najveći značaj. Dosadašnje analize o uticaju pola i starosti na lečenje, morbiditet i mortalitet bolesnika sa srčanom insuficijencijom, nisu odgovorile na većinu značajnih pitanja. Razlog ovakvog neuspeha leži u nekoliko faktora: podaci su bili dobijeni na malom broju bolesnika, analizirani su nacionalni registri, vršena je subanaliza randomizovanih kliničkih studija na selektivnim grupama bolesnika, i morbiditet i mortalitet je bio procenjivan pre primene savremenih metoda lečenja (lekovi i uređaji). Na osnovu rezultata dobijenih doktoratom, mogu se unaprediti ne samo dijagnostika i lečenje srčane insuficijencije, na nacionalnom i međunarodnom nivou, već i potpunije sagledati prognoza ovih bolesnika, a sa ciljem poboljšanja lečenja i ishoda ovih bolesnika.

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

U Beogradu, 05.06.2020.

Članovi Komisije:

Prof. dr Arsen Ristić

---

Prof. dr Dragan Simić

---

Prof. dr Goran Davidović

---

Mentor:

Prof. dr Petar M. Seferović

---