

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.03. 2016. godine, broj 5940/16 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Dugoro na prognoza bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom le enih  
intravenskom tromboliti kom terapijom”**

kandidata dr Maje Stefanovi Budimki , zaposlene na Klinici za neurologiju Klini kog centra Srbije, kao lekar na specijalizaciji iz neurologije. Mentor je Prof. dr Dejana Jovanovi , a komentor Prof. dr Tatjana Pekmezovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Ljiljana Besla Bumbaširevi , redovni profesor, Klinike za neurologiju KCS, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Darija Kisi Tepav evi , docent, Instituta za epidemiologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof dr Marija Žarkov, redovni profesor, Klinike za neurologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Maje Stefanovi Budimki napisana je na 172 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 25 grafikona, 36 tabela i dve slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skraćena korišćenih u tekstu i šest priloga.

U **uvodu** je istaknut značaj velikog opterećenja moždanim udarom kao vodećeg uzroka onesposobljenosti širom sveta, naročito u zemljama u razvoju. Opisani su etiologija, faktori rizika i patofiziologija ishemijskog moždanog udara. Navedene su savremene dijagnostičke metode i terapijske opcije u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara. Opisane su posledice do kojih moždani udar dovodi, sa posebnim akcentom na stepen funkcionalnog oporavka bolesnika, pojavu smrtnog ishoda, ali i na uticaj moždanog udara na svakodnevno funkcionisanje bolesnika, radni status i terapijsku perzistenciju.

Navedena su dosadašnja iskustva i dokazi o efikasnosti i bezbednosti primene intravenske trombolitičke terapije u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara. Prikazani su rezultati do sada objavljenih velikih randomizovano kontrolisanih i opservacionih studija koje su pratile uticaj trombolitičke terapije na preživljavanje i stepen funkcionalnog oporavka bolesnika tri meseca nakon moždanog udara, kao i dosadašnja iskustva o dugoročnoj prognozi i prediktorima ishoda bolesnika nakon ishemijskog moždanog udara.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Ciljevi rada su bili da se: 1) utvrdi da li se povoljan terapijski efekat tromboliti ke terapije održava i nakon jedne ili više godina od ishemijskog moždanog udara procenjeno kroz preživljavanje bolesnika, stepen funkcionanog oporavka, povratak na posao, celokupno funkcionisanje bolesnika u svakodnevnim aktivnostima (okolnosti u kojima živi, zadovoljstvo oporavkom i kvalitetom života); 2) utvrde prediktori povoljnog dugoro nog ishoda bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom; 3) utvrde prediktori smrtnog ishoda bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom u dugoro nom pra enju; 4) utvrde razlozi iz kojih tromboliti ka terapija nije primenjena u kohorti netromboliziranih bolesnika.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je sprovedena prospektivna opservaciona studija o dugoro noj prognozi u kohorti bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom le enih intravenskom tromboliti kom terapijom i kohorti bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom koji su le eni standardnim merama le enja u Jedinici za moždani udar na Odeljenju urgentne neurologije Klinike za neurologiju Klini kog centra Srbije u periodu od februara 2006. godine do januara 2013. godine. Istraživanje je sprovedeno uz dozvolu Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Precizno su definisani inkluzioni kriterijumi. Svi pacijenti koji su le eni tromboliti kom terapijom su deo prospektivnog, multicentri nog, otvorenog, opservacionog SETIS (Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke) registra koji prati efikasnost i bezbednost primene intravenske tromboliti ke terapije na teritoriji Srbije. Za potrebe ovog istraživanja koriš eni su podaci o sociodemografskim i klini kim karakteristikama tromboliziranih bolesnika. Podaci o sociodemografskim i klini kim karakteristikama netromboliziranih pacijenata su dobijeni iz Registra Jedinice za moždani udar baziranim na istorijama bolesti bolesnika i izveštajima redovnih kontrolnih neuroloških pregleda. Tokom perioda pra enja su prikupljene informacije o dugoro noj prognozi pacijenata prilikom redovnih kontrolnih ambulatnih pregleda i uz pomo telefonskog intervjua. Definisane su primarne i sekundarne mere ishoda.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljani 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 484 referenci.

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

Vremena praćenja bolesnika od indeksnog moždanog udara je bilo do sedam godina, uz napomenu da je polovina bolesnika ispitivana minimum tri godine od primene trombolitičke terapije. Ključni rezultat ovog istraživanja je da se povoljan efekat trombolitičke terapije na funkcionalni oporavak održavao i nakon medijane vremena praćenja od tri godine od inicijalnog moždanog udara. Tako je odličan funkcionalni oporavak nakon perioda praćenja imalo oko 55% bolesnika u grupi tromboliziranih, naspram 43% u grupi netromboliziranih bolesnika. Primena trombolitičke terapije je bila pozitivan prediktor odličnog oporavka, dok su se kao negativni prediktori izdvojili totalni prednji cirkulatorni sindrom, težak neurološki deficit i pogoršanje neurološkog deficita u prvih 24 sata.

Trombolitička terapija nije imala bitan efekat na preživljavanje bolesnika uprkos povećanom riziku od simptomatske intracerebralne hemoragije. Približno je svaki peti bolesnik preminuo u obe analizirane grupe tokom vremena praćenja. Najčešći uzrok umiranja u prvih sedam dana je bila težina neurološkog deficita u grupi netromboliziranih i pojava simptomatske intracerebralne hemoragije i težina neurološkog deficita u grupi tromboliziranih, dok su u daljem toku to bile komplikacije nakon moždanog udara. Godine starosti, težina neurološkog deficita, pojava simptomatske intracerebralne hemoragije, ranog neurološkog pogoršanja, prethodna upotreba antiagregacione terapije, nepoznat uzrok moždanog udara i pojava medicinskih komplikacija tokom hospitalizacije su prediktori ranog letaliteta (u prvih 30 dana od nastanka moždanog udara). Godine starosti iznad 70 godina, težak neurološki deficit (NIHSS skor 15 i iznad), dijabetes melitus, atrijska fibrilacija, medicinske komplikacije tokom hospitalizacije su bili prediktori dugoročnog letaliteta.

Odlučan funkcionalni oporavak tri meseca nakon moždanog udara je bio povezan sa smanjenim rizikom od umiranja tokom perioda praćenja. Iako je pojava simptomatske intracerebralne hemoragije bila prediktor kratkoročnog mortaliteta, nije ispoljila uticaj na rizik od smrtnog ishoda tokom produženog vremena praćenja.

Povoljan uticaj trombolitičke terapije je postojao i kada je u pitanju celokupno funkcionisanje bolesnika i zadovoljstvo oporavkom nakon moždanog udara. Nakon perioda praćenja, trombolizirani bolesnici su imali veće šanse da budu bez motornog deficita, da budu samostalno pokretni, da imaju manje izražene smetnje govora uzrokovane moždanim udarom. Manji broj bolesnika u grupi tromboliziranih je prijavilo da ih je moždani udar ostavio sa problemima i da im je potrebna pomoć u svakodnevnim aktivnostima. Zadovoljstvo oporavkom je bilo u značajnoj meri prisutnije u grupi tromboliziranih bolesnika (70%) u odnosu na grupu netromboliziranih bolesnika (59%). Upotreba antidepresiva nakon moždanog udara je bila ređa u grupi tromboliziranih (8,9% tromboliziranih bolesnika naspram 15,1% netromboliziranih bolesnika).

Nije bilo razlike u pojavi rekurentnog moždanog udara, niti drugih vaskularnih događaja, kao ni u učestalosti javljanja epileptičkih napada u dve grupe ispitanih bolesnika tokom perioda praćenja.

Dugoročna terapijska perzistencija je bila veća u grupi bolesnika lečenih IVT u poređenju sa netromboliziranim bolesnicima. Viša terapijska perzistencija je zabeležena kod bolesnika sa manje izraženim neurološkim deficitom.

U grupi tromboliziranih bolesnika češća je bila pojava povratka na posao sa punim radnim vremenom. Trombolitička terapija je bila nezavistan prediktor povratka na posao sa punim radnim vremenom. Pacijenti koji su se vratili na posao nakon AIMU su bili značajnije mlađi, imali su viši nivo obrazovanja i češće službeni na posao.

Kvalitet života nakon jednogodišnjeg praćenja je bio u negativnoj korelaciji sa manjim stepenom funkcionalnog oporavka i postojanjem depresivnog raspoloženja.

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

Do ovog momenta nisu objavljene studije koje ispituju uticaj primene intravenske tromboliti ke terapije istovremeno i na funkcionalni oporavak i na preživljavanje bolesnika nekoliko godina od inicijalnog moždanog udara u komparaciji sa bolesnicima koji nisu dobili tromboliti ku terapiju. Od jedanaest studija, u svega etiri je prijavljen dugoro ni ishod bolesnika procenjen kroz odli an funkcionalni oporavak više od godinu dana od tromboliti ke terapije (Ist- 2013; Gensicke et al. 2013; Machado et al. 2015; Jung et al. 2011), dok je u pet studija pra ena pojava smrtnog ishoda u vremenskom periodu koji je duži od godinu dana (Ist- 2013; Gensicke et al. 2013; Jung et al. 2011; Schmitz et al. 2014; Machado et al. 2015). Ukupno tri studije su imale kontrolnu grupu netromboliziranih bolesnika, od koji su dve bile randomizovano kontrolisane studije (Kwiatkowski et al. 1999; Ist- 2013; Schmitz et al. 2014) Jedna je bila IST-3 studija koja je pratila oporavak bolesnika 18 meseci nakon indeksnog moždanog udara, a druga NINDS studija koja je pratila oporavak bolesnika u prvih 12 meseci od primene IVT. (Ist- 2013; Kwiatkowski et al. 1999) Tre a studija koja je imala kontrolnu grupu je bila populaciona opservaciona studija Schmitz-a i saradnika koja je pratila efekat tromboliti kog tretmana na preživljavanje sa medijanom vremena pra enja od 1,4 godine, bez prijavljivanja stepena funkcionalnog oporavka. (Schmitz et al. 2014)

U pogledu pojave smrtnog ishoda u prva tri meseca nakon AIMU, rezultati ove disertacije su u saglasnosti sa podacima NINDS studije gde je 21% tromboliziranih bolesnika naspram 17% netromboliziranih bolesnika preminulo unutar prva tri meseca od AIMU. (Troke & Roup 1995; Tg et al. 1999) Rezultati za smrtnost u prvoj godini su tako e bili u korelaciji sa rezultatima randomizovano kontrolisanih studija o primeni tromboliti ke terapije. (Troke & Roup 1995; Tg et al. 1999; Ist- 2013) Smrtnost je bila najve a u prvoj godini, sa postepenim opadanjem u daljem toku, što je u saglasnosti sa rezultatima prethodnih studija. (Boysen et al. 2009; Kammersgaard 2010) Uzroci umiranja nakon akutne faze moždanog udara se nisu razlikovali u odnosu na prethodne studije. (Reggiani & Leone 2009; De Wit et al. 2012; Mogensen et al. 2013) Nakon prvog meseca, moždani udar više nije bio osnovni uzrok umiranja, ve su to naj eš e bila kardiološka oboljenja, medicinske komplikacije nakon moždanog udara ili nevaskularna oboljenja. (Vernino et al. 2003; Hardie et al. 2004).

U opservacionoj studiji Gensicke-a i saradnika o dugoro nom ishodu tromboliziranih bolesnika istaknuto je da je jedan od tri bolesnika imao odli an funkcionalni oporavak i da je svaki tre i pacijent preminuo nakon medijane vremena pra enja od 3 godine. (Gensicke et al. 2013) Ve a proporcija bolesnika koji su imali odli an oporavak u našem istraživanju (55% u grupi tromboliziranih i 43,1% u grupi netromboliziranih) zna ajno premašuje pomenuti procenat što se može objasniti razlikom u starosnoj strukturi ispitanih grupa (medijana godina starosti trenutku AIMU bila 57 godina u našoj studiji naspram 72 godine u studiji Gensicke-a i saradnika). U našem istraživanju je zabeležena velika razlika izme u proporcije povoljnog ishoda u grupi tromboliziranih i grupi netromboliziranih bolesnika. Sli ni rezultati su postojali i u NINDS studiji prilikom pra enja jednogodišnjeg ishoda pacijenata le enih alteplazom u odnosu na placebo grupu gde je povoljan funkcionalni oporavak (mRS 0-1) zabeležen kod 41% bolesnika u IVT grupi naspram 28% bolesnika u kontrolnoj grupi (Tg et al. 1999).

Podaci o dugoro noj terapijskoj perzistenciji kod bolesnika le enih IVT nedostaju. U našoj grupi ispitanika terapijska perzistencija je bila viša u grupi tromboliziranih bolesnika u odnosu na grupu netromboliziranih bolesnika. U aktuelnom istraživanju je zapažena i ve a dugoro na perzistencija u obe grupe ispitanika u odnosu na rezultate ranijih istraživanja. (Glader et al. 2010; Sappok et al. 2001) Prema podacima iz Švedskog registra za moždani udar tek izme u 45% i 74% bolesnika uzima terapiju koja im je preporu ena pri otpustu i dve godine nakon moždanog udara. (Glader et al. 2010) Svi bolesnici u našem istraživanju poti u iz iste JMU gde je osoblje u zna ajnoj meri posve eno edukaciji o faktorima rizika za moždani udar i sekundarnoj prevenciji novog moždanog udara, što delimi no može objasniti visoku stopu terapijske perzistencije. (Lummis et al. 2008; Carroll et al. 2014)

Ovom studijom je istaknut pozitivan uticaj tromboliti ke terapije na povratak na posao sa punim radnim vremenom. Prema dosadašnjim podacima iz literature, jedino se u POISE kohortnoj studiji pominje primena tromboliti ke kao determinate povratka na posao kao važne mere ishoda nakon moždanog udara (Hackett et al. 2012). U POISE studiji nije zabeležen efekat tromboliti ke terapije na povratak na posao, ali treba uzeti u obzir injenicu da je u ovoj studiji svega 9 bolesnika le eno tromboliti kom terapijom u grupi od 200 bolesnika koji su se vratili na posao, odnosno 6 bolesnika je dobilo intravensku trombolizu u grupi od 69 bolesnika koji se nisu vratili na posao.

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

1. Stefanovic Budimkic M, Pekmezovic T, Beslac-Bumbasirevic L, Ercegovac M, Berisavac I, Stanarcevic P, Padjen V, Jovanovic D.R. Return to Paid Work after Ischemic Stroke in Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Neuroepidemiology* 2016;46:114-117.
2. Stefanovic Budimkic M, Pekmezovic T, Beslac-Bumbasirevic L, Ercegovac M, Berisavac I, Stanarcevic P, Padjen V, Jovanovic D.R. Long-term medication persistence in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 141 (2016) 19–22.

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

Doktorska disertacija „**Dugoročna prognoza bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom lečenih intravenskom trombolitičkom terapijom**” dr Maje Stefanović Budimki predstavlja originalni naučni doprinos u ispitivanju dugoročnih ishoda bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom koji su lečeni intravenskom trombolitičkom terapijom. Radi se o jedinstvenom kohortnom opservacionom istraživanju sa prospektivnim praćenjem koje je pokazalo dugotrajne povoljne efekte primene intravenske trombolize u poređenju sa standardnom terapijom i posle 1-7 godina praćenja ovih pacijenata. U ovoj tezi su date dragocene informacije o dugotrajnoj terapijskoj komplikaciji kod bolesnika sa preležanim ishemijskim moždanim udarom u odnosu na prethodno primenjenu terapiju. Pokazan je i uticaj trombolitičke terapije na povratak na posao nakon moždanog udara. Smanjenje stope mortaliteta i dugoročne invalidnosti nakon moždanog udara otkriven su cilji koji je potencijalno ostvariv, najviše zahvaljujući značajnom napretku u akutnom lečenju ishemijskog moždanog udara. Rezultati ove disertacije govore u prilog da se primenom intravenske trombolitičke terapije postiže dugotrajni efekat smanjenja stope invaliditeta i mortaliteta, što je jako važno, naročito kada je reč o zemljama u razvoju, gde se još uvek mali broj bolesnika sa moždanim udarom leči pomenutom terapijom, a gde je proporcija mlade, radno sposobne populacije, u značajnoj meri pogođena ovom bolešću.



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 vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Maje Stefanović Budimkić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, \_\_\_\_\_

Članovi Komisije:

Prof. Dr Ljiljana Besla Bumbaširević

\_\_\_\_\_

Doc. dr Darija Kisić Tepavčević

\_\_\_\_\_

Prof. dr Marija Žarković

\_\_\_\_\_

Mentor:

Prof. dr Dejana Jovanović

\_\_\_\_\_

Komentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović

\_\_\_\_\_