

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 15.05.2017. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „**Rehabilitacija bolesnika sa revaskularizacijom miokarda: prognosti ki zna aj kardiopulmonalnog testa optere enja**“, kandidata dr Dejana Spiroskog, odre ena je komisija u sastavu:

1. Prof. dr Ana or evi -Diki , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Milica Lazovi , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloje Tomaševi , Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Branko Beleslin, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod naslovom: „*Rehabilitacija bolesnika sa revaskularizacijom miokarda: prognosti ki zna aj kardiopulmonalnog testa optere enja*“ napisana je na 180 strana, formata A4, uz kratak *Rezime* na spskom i engleskom jeziku. Disertaciju ine 8 poglavlja: *Uvod, Ciljevi rada, Materijal i metode, Rezultati rada, Diskusija, Zaklju ak, Literatura i Biografija autora.*

U disertaciji se nalaze 7 slika, 31 tabela, 37 grafikona, 193 literalnih navoda, kao i spisak

objavljenih naučnih radova koji predstavljaju publikovane rezultate iz ove disertacije.

Uvod je napisan na 33 strane. Sastoji se iz osam celina (poglavlja)

U prvom poglavlju *Uvoda*, kandidat govori o koronarnoj bolesti srca kao globalnom zdravstvenom problemu prepoznatom i od strane Svetske zdravstvene organizacije, etiologiji, patogenezi, klasifikaciji i vidovima lečenja.

Drugo poglavlje opisuje opšte pojmove i značaj kardiološke rehabilitacije kao i ključne elemente u njenom sprovođenju. Navedene su velike prospektivne studije koje dokazuju preventivno dejstvo redovne fizičke aktivnosti na stopu mortaliteta i morbiditeta.

U trećem poglavlju prikazani su ključni elementi kardiološke rehabilitacije.

Četvrto poglavlje je pokazalo na inicijalnu značaj procene stanja pacijenta pre započinjanja programa kardiološke rehabilitacije.

Opšti saveti u vezi sprovođenja fizičke aktivnosti, su prikazani u petom poglavlju.

U šestom poglavlju kandidat je izneo savremena saznanja o značaju fizičkog treninga kao ključnog elementa kardiološke rehabilitacije. Na osnovu poslednjih preporuka Evropskog i Američkog udruženja kardiologa opisane su indikacije i kontraindikacije za sprovođenje fizičke aktivnosti kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda revaskularizovanih sa perkutanom ili hirurškom intervencijom. Detaljno je opisan način propisivanja fizičkog treninga (intenziteta, trajanja i učestalosti).

Sedmo poglavlje je posvećeno proceni funkcionalnog kapaciteta, odnosno njegovom značaju u planiranju fizičkog treninga. Naročita pažnja je posvećena parametrima na kardiopulmonalnom testu fizičkog opterećenja i njihovom prognostičkom značaju kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda. Opisane su indikacije za izvođenje, metodologija i primena kardiopulmonalnog testa fizičkog opterećenja kao najvažnije metode za procenu funkcionalnog kapaciteta. U ovom poglavlju tekst je popraćen sa dve slike.

U osmom poglavlju opisana je metodologija izvođenja fizičke aktivnosti kao i individualno planiranje intenziteta, trajanja sesija i učestalosti fizičkog treninga kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda. Saveti u vezi ishrane pacijenata sa preležanim infarktom miokarda, kao važnog dela programa kardiološke rehabilitacije opisani su u ovom poglavlju.

Ciljevi rada su napisani na jednoj strani i u njima je sažeto navedeno šest ciljeva.

Kao prvi cilj, definisan je uticaj i efekat tronedeljnog programa kardiološke rehabilitacije na poboljšanje funkcionalnog kapaciteta pacijenata nakon perkutane i hirurške revaskularizacije miokarda.

Drugi cilj je bio proceniti razlike efekata tronedelnog programa kardiološke rehabilitacije u zavisnosti od tipa u injene revaskularizacije miokarda.

Tre i cilj je utvr ivao efekat tronedelnog programa kardiološke rehabilitacije na parametre klini ke evaluacije (antropometrijski i biohemijski parametri, ehokardiografija, 24h holter EKG, subjektivna percepcija) pacijenata nakon revaskularizacije miokarda.

U etvrtom cilju je trebalo otkriti postojanje razlike izme u grupe pacijenata koje su bile na tronedelnom programu kardiološke rehabilitacije i grupe pacijenata nakon elektivne perkutane revaskularizacije miokarda bez programa kardiološke rehabilitacije (zakonski nepredvi en).

Peti cilj je podrazumevao procenu održivosti efekata tronedelnog programa kardiološke rehabilitacije na ishod, stanje i dalji tok koronarne bolesti srca pacijenata nakon revaskularizacije miokarda u periodu od šest meseci od okon anja programa kardiološke rehabilitacije.

Procena bezbednosnog profila primenjenog programa hospitalne i ku ne kardiološke rehabilitacije kod pacijenata nakon revaskularizacije miokarda sagledana je u šestom cilju istraživanja.

Poglavlje **Materijal i metode** rada napisano je na 7 strana. U okviru ovog dela detaljno je opisan na in raspodele pacijenata u ispitivane grupe. Detaljno su prikazani aparati koji su koriš eni u ovoj studiji, protokoli i metodologija za izvo enje fizi ke aktivnosti, protokoli uzimanja uzoraka venske krvi kao i metode za njenu analizu. Tako e je opisan na in i vreme evaluacije programa kardiološke rehabilitacije. Opisana je statisti ka obrada dobijenih rezultata. Statisti ki zna ajna razlika procenjivana je na tri nivoa $p < 0,05$, $p < 0,01$ i $p < 0,001$.

Poglavlje **Rezultati rada** napisano je na 73 strane. U ovom poglavlju prikazani su svi dobijeni rezultati ove studije kroz 31 tabelu i 37 grafikona, uz propratni tekst, iji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga. Data je detaljna diskusija rezultata. Detaljnije o ovom poglavlju u delu B ovog izveštaja.

Poglavlje **Diskusija** napisano je na 43 strane. U ovom poglavlju kandidat je na sveobuhvatan i detaljan na in povezao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaklju ke i hi poteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima ve ine drugih autora koji imaju isti nau ni interes.

Poglavlje **Zaklju ak** napisano je na 2 strane i sadrži sve zaklju ke u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja.

Poglavlje **Literatura** opisano je na 22 strane i sadrži 193 bibliografske jedinice, uklju uju i i publikacije kandidata.

B. pis postignutih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije su podeljene u tri dela.

U prvom delu poglavlja *Rezultati rada*, kroz 10 tabela i 3 grafikona i odgovaraju i tekst prikazane su osnovne demografske karakteristike, kormobiditeti, faktori rizika, antropometrijski i spirometrijski parametri za pacijente koji su uklju eni u ovo ispitivanje.

U drugom delu poglavlja *Rezultati rada* kroz 13 tabela i 9 grafikona koji su bili pra eni odgovaraju im tekstem kandidat je prikazao ura enu analizu dobijenih laboratorijskih, ehokardiografskih i 24h holter parametara, tokom ovog istraživanja.

U tre em delu poglavlja *Rezultati rada* kroz 8 tabela i 25 grafikona kandidat je sproveo sveobuhvatnu analizu kardiopulmonalnih parametara propra enu odgovaraju im tekstem.

Prvo je prikazana ura ena analiza u estalosti komorbiditeta i faktora rizika za kardiovaskularne bolesti, kao i koriš ene medikamentne terapije.

Kandidat je pokazao zna ajnu povezanost poreme aja sr anog ritma i tipa revaskularizacije miokarda. Najve i procenat ulaznih vrednosti prisutnosti poreme aja sr anog ritma uo en je u grupi sa elektivnom perkutanom intervencijom kao i najniže po etne vrednosti LVEF (%).

Analizom laboratorijskih nalaza pacijenata prema ura enoj revaskularizaciji miokarda, pre i posle tronedeljne kardiološke rehabilitacije kandidat je pokazao da fizi ki trening kratkog trajanja ne uti e zna ajno na lipidni status pacijenata i parametre inflamacije ali postoji zna ajna razlika pra enih parametara izme u grupa prema sprovedenom programu kardiološke rehabilitacije. Markeri inflamacije su bili ve i kod pacijenata kod kojih je ra ena hiruršk a revaskularizacija u odnosu na pacijente kod kojih je ra ena perkutana revaskularizacija miokarda.

Analizom kardiopulmonalnih parametara prema ura enoj revaskularizaciji miokarda i prema sprovedenom programu kardiološke rehabilitacije, posle svakodnevnog fizi kog treninga trajanja tri nedelje i sprovo enjem nau enog programa kardiološke rehabilitacije šest meseci nakon otpusta, kandidat je pokazao slede e rezultate:

- pove anje vrednosti maksimalnog optere enja, koje je bilo statisti ki zna ajno ve e kod pacijenata sa PCI u odnosu na CABG.
- zabeležen je identi an benefit kod CABG i PCI grupe pacijenata bez obzira na razli ite ulazne vrednosti WLpeak.

- pore enjem prose nih vrednosti METs peak izme u sve tri grupe ispitanika na po etku ispitivanja nije uo ena statisti ki zna ajna razlika.
- nakon 6 meseci uo ava se statisti ki zna ajan benefit CABG i PCI grupe prema Ele.PCI grupi od sprovedenog programa kardiološke rehabilitacije.
- vrednosti sitolnog i dijastolnog pritiska na kardiopulmonalnom testu optere enja se nisu signifikantno razlikovali me u pra enim grupama pacijenata.
- pore enjem prose nih vrednosti HRrest izme u sve tri grupe ispitanika na po etku i nakon 6 meseci ispitivanja nije uo ena statisti ki zna ajna razlika.
- pore enjem prose nih vrednosti HRpeak izme u sve tri grupe ispitanika na po etku ispitivanja uo ena je statisti ki zna ajna razlika izme u CABG i Ele.PCI grupe. Usled višeg stepena optere enja u CABG i PCI grupi nakon 6 meseci zabeležena je zna ajna razlika izme u CABG i PCI grupe i izme u PCI i Ele.PCI grupe.
- pore enjem prose nih vrednosti HRR(1, 2, 3 i 5) izme u sve tri grupe ispitanika na po etku ispitivanja i nakon 6 meseci od po etka ispitivanja nije zabeležena statisti ki zna ajna razlika. Sve tri grupe pacijenata su zabeležile statisti ki zna ajne razlike unutar grupe.
- me ugrupnim pore enjem prose nih vrednosti VO_2 rest izme u sve tri grupe ispitanika na po etku i nakon 6 meseci ispitivanja nije uo ena statisti ki zna ajna razlika.
- pore enjem prose nih vrednosti VO_2 peak izme u sve tri grupe ispitanika na po etku ispitivanja nije uo ena statisti ki zna ajna razlika. Prate i vrednost maksimalno postignutog VO_2 peak nakon 6 meseci uo ava se statisti ka zna ajnost i benefit CABG i PCI grupe od sprovedenog programa CR tako da je zabeležena visoko zna ajna razlika izme u CABG i Ele.PCI grupe i izme u PCI i Ele.PCI grupe.
- intergrupnim pore enjem prose nih vrednosti O_2 puls peak izme u sve tri grupe ispitanika na po etku ispitivanja uo ena je statisti ki zna ajna razlika izme u CABG i PCI grupe
- pore enjem prose nih vrednosti VEpeak izme u sve tri grupe ispitanika nakon 6 meseci zabeležena je signifikantna razlika izme u CABG i Ele.PCI grupe, i zna ajna razlika izme u PCI i Ele.PCI grupe.
- me ugrupnim pore enjem prose nih vrednosti RERpeak sve tri grupe ispitanika na po etku i nakon 6 meseci ispitivanja nije uo ena statisti ki zna ajna razlika izme u pra enih grupa pacijenata
- porede i prose ne vrednosti VE/ VCO_2 slope sve tri grupe ispitanika na po etku i nakon 6 meseci ispitivanja nije uo ena statisti ki zna ajna razlika izme u pra enih grupa pacijenata.

- ventilatorni ekvivalent za kiseonik i ugljen dioksid, kao i parcijalni pritisak kiseonika i ugljen dioksida nisu zabeležili statistički značajne razlike između u ispitivanih grupa tako da nije pokazan uticaj programa kardiološke rehabilitacije na date parametre

Posebno značajan rezultat ovog istraživanja koji je kandidat pokazao je, da parametri koji su imali značajno poboljšanje posle tronedeljne hospitalne kardiološke rehabilitacije: vršni stepen opterećenja, vrednost METs peak, VO_{2peak} (ml/kg/min), dužine trajanja testa i hronotropni odgovor su održali i poboljšali vrednosti posle šest meseci praćenja od završetka tronedeljne hospitalne rehabilitacije.

Kandidat je analizom rezultata istraživanja jasno verifikovao, prateći i parametre putem kardiopulmonalnog testa opterećenja, najveći gubitak u smislu funkcionalnog kapaciteta kod treće grupe pacijenata gde nije sproveden program kardiološke rehabilitacije.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

Kroz pregled dosadašnje literature kandidat je pokazao da metodologija istraživanja, odnosno sprovođenje i evaluacija programa kardiološke rehabilitacije kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda i u inženom revaskularizacijom miokarda koja je obavljena u Institutu za rehabilitaciju Beograd, urađena po najnovijim preporukama Evropskog i Američkog udruženja kardiologa.

Glavni nalaz (dokaz) ove studije, da je aerobni fizički trening kratkog trajanja (svakodnevni tri nedelje, 21 trening sesija) kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda tretiranih sa perkutanom ili hirurškom revaskularizacijom miokarda, bezbedan i dovodi do poboljšanja funkcionalnog kapaciteta, što je u saglasnosti sa prethodnim istraživanjima.

Kandidat je u ovoj studiji pokazao da svakodnevni tronedeljni fizički trening nije uticao na promenu metaboličkih parametara, dok su većina drugih studija pokazale suprotan efekat. Važno je napomenuti da su prethodna istraživanja bila znatno dužeg trajanja od tri nedelje.

Značajan rezultat ove studije koji je kandidat pokazao je statistički značajno veći porast dostignutog maksimalnog opterećenja na kardiopulmonalnom testu opterećenja posle svakodnevnog tronedeljnog fizičkog treninga, što je u saglasnosti sa prethodnim istraživanjima. Takođe je pokazao da većina ispitanika ima dobar hronotropni odgovor u fizičkom treningu trajanja tri nedelje, što je u saglasnosti sa prethodnim istraživanjima.

Vršna potrošnja kiseonika na anerobnom pragu se značajno menjala posle tronedeljnog programa fizičkog treninga i zadržala isti trend statistički značajnog povećanja i šest meseci

nakon sprovedenog hospitalnog programa kardiološke rehabilitacije, što je bilo u saglasnosti sa prethodnim istraživanjima.

Značajni dijagnostički i prognostički parametar kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda revascularizovanih perkutanom ili hirurškom intervencijom, ventilatorna efikasnost, se nije značajno menjala posle tronedeljnog hospitalnog fizičkog treninga, dok druga istraživanja pokazuju da fizički trening dovodi do njenog poboljšanja.

Većina dosadašnjih istraživanja je pokazala da fizički trening dovodi do povećanja maksimalne potrošnje kiseonika. Najznačajniji rezultat koji je kandidat pokazao poredi i povoljan efekat između CABG i PCI grupe da su u statističkom stepenu značajnosti obe grupe bile slične, mada je za pojedine parametre značajniju dobit imala PCI grupa (najmlađa grupa). Gledano sveobuhvatno, posmatrajući i apsolutne vrednosti na početku kardiološke rehabilitacije i u vremenskom kontinuumu najviše benefita od aerobnog fizičkog treninga su imali pacijenti nakon hirurške revascularizacije miokarda.

Dosadašnja istraživanja ukazuju da se efekti programa kardiološke rehabilitacije mogu održavati šest do devet meseci po završetku rehabilitacije. Jedan od najznačajnijih rezultata koji je kandidat pokazao je da su se povoljni efekti tronedeljnog programa kardiološke rehabilitacije održavali i poboljšavali posle šest meseci praćenja od završetka tronedeljne rehabilitacije, što je u saglasnosti s drugim istraživanjima.

U dosadašnjim istraživanjima mali broj autora je ispitivao funkcionalni kapacitet kod pacijenata koji imaju koronarnu bolest bez srčane slabosti. Zato je kandidat svojim istraživanjem dao poseban doprinos u planiranju fizičkog treninga kod pacijenata koji su preležali infarkt miokarda, revascularizovani perkutanom ili hirurškom intervencijom.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo teze:

Objavljeni radovi:

1. **Spiroski D**, Anđić M, Stojanović OI, Lazović M, Dikić AD, Ostojić M, et al. Very short/short-term benefit of inpatient/outpatient cardiac rehabilitation programs after coronary artery bypass grafting surgery. Clin Cardiol. 2017; doi:10.1002/clc.22656. [Epub ahead of print]

2. Andjic M, **Spiroski D**, Ilic Stojanovic O, Vidakovic T, Lazovic M, Babic D, et al. Effects of short-term exercise training in patients following Acute Myocardial Infarction treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. Eur J Phys Rehabil Med. 2016;52(3):364-9.

Saopštenja:

1. **Spiroski D**, Andjic M, Radovi A, Ilic-Stojanovic O, Lazovic M, Vidakovic T. Cardiovascular rehabilitation of patients after primary percutaneous coronary intervention with stent implantation. 10th Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & 13th National Congress of the Serbian Association of Physical Medicine and Rehabilitation, Budva (Montenegro), 29th September – 2nd October, **2013**. Abstract Book, p.151.
2. Andjic M, **Spiroski D**, Stojanovic O, Vidakovic T, Burazor I, Lazovic M. Cardiopulmonary exercise test parameters in patients with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease (Meeting Abstract). 2th World Congress on Acute Heart Failure. **2015**. Spain, Sevilla, 23-26 May. European Journal of Heart Failure. **2015**. vol 17: p-223-223.

E. ZAKLJU AK (Obrazloženje nau nog doprinosa disertacije):

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju značajan naučni doprinos jer pružaju nova saznanja o uspešnosti aerobnog fizičkog treninga kod pacijenata sa preležanim infarktom miokarda koji su revaskularizovani perkutanom i hirurškom intervencijom. Poseban doprinos se odnosi na rezultate trajanja fizičkog treninga, koji se sprovodio tri nedelje svakodnevno, što do sada nije bio predmet prethodnih istraživanja.

Kandidat je svojim istraživanjem dao originalan doprinos u planiranju fizičkog treninga kod pacijenata koji su preležali infarkt miokarda, a revaskularizovani perkutanom ili hirurškom intervencijom.

Pokazao je da tronedeljni svakodnevni fizički trening ima značajno veći efekasnost kod pacijenata sa infarktom miokarda revaskularizovanih perkutanom i hirurškom intervencijom bez prisutne srčane slabosti. Takođe, to do sada nije bio predmet prethodnih istraživanja.

Prate i kardiopulmonalne parametre 6 meseci nakon završene hospitalne rehabilitacije kandidat je pokazao da sprovođenje naučnih programa kardiološke rehabilitacije ne samo da održavaju povoljne rezultate već dovode do njihovog signifikantnog poboljšanja.

E. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „**Rehabilitacija bolesnika sa revaskularizacijom miokarda: prognosti ki zna aj kardiopulmonalnog testa optere enja**“ kandidata **dr Dejana Spiroskog**, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživa kim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaklju cima ispunjava sve kriterijume za kvalitetno napisan nau ni rad, pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod gore navedenim naslovom, kandidata **dr Dejana Spiroskog**, i odobri njenu javnu odbranu.

Mentor:

Prof. dr Branko Beleslin

lanovi Komisije:

Prof. dr Ana or evi -Diki

Prof. dr Milica Lazovi

Prof. dr Miloje Tomaševi

Beograd, 05.06.2017. godine