

## NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

### UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21/05/2018. godine, broj 5940/16-IS, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Povezanost mehaničke asinhronije leve komore, volumetrijskog odgovora i dugoročnog preživljavanja bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću lečenih resinhronizacionom terapijom“**

kandidata dr Ivana Stankovića, zaposlenog na Medicinskom fakultetu u Beogradu kao klinički asistent na katedri za internu medicinu – uža naučna oblast kardiologija i u nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta u Beogradu – Kliničko-bolničkom centru Zemun-Beograd na Klinici za internu medicinu, Služba za kardiologiju.

Mentor je Prof. dr Aleksandar N. Nešković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Biljana Putniković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Arsen Ristić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Anastazija Stojšić-Milosavljević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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 dr Ivana Stankovića napisana je na 64 strane i podeljena na poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Disertacija obuhvata ukupno 12 tabela i 18 slika, kao i rezime na srpskom i engleskom jeziku. U prilogu teze nalazi se spisak skraćenica u tekstu i biografija kandidata.

U **Uvodu** su definisani predmeti istraživanja – problem selekcije kandidata za resinhronizacionu terapiju (RT) srčane insuficijencije, dosadašnji rezultati studija sa mehaničkom asinhronijom kao i njihovi nedostaci i ograničenja. Posebno je izložen novi koncept definisanja i procene mehaničke asinhronije i predstavljene su njegove potencijalne prednosti. Dodatno su izloženi problemi definisanja volumetrijskog odgovora na resinhronizaciju, kao i specifičnosti ove terapije kod bolesnika sa prethodno implantiranim antibradikardnim pejsmejerima.

**Ciljevi rada** su jasno definisani. Obuhvataju ispitivanje udruženosti vizuelnih ehokardiografskih parametara mehaničke asinhronije leve komore sa volumetrijskim odgovorom i preživljavanjem bolesnika nakon RT, ispitivanje prognostičkog značaja definicije volumetrijskog odgovora nakon RT kao i upoređivanje ishoda nakon RT kod bolesnika sa intrinzičkim blokom leve grane i hroničnim pejsingom iz vrha desne komore.

U poglavlju **Materijal i metode** opisan je protokol istraživanja, sa preciznim navođenjem inkluzionih i ekskluzionih kriterijuma za regrutovanje ispitanika, kao i centara koji su učestvovali u istraživanju. Detaljno je opisan način snimanja i analize ehokardiografskih podataka. Posebno su opisani: (1) vizuelna procena mehaničke asinhronije uz definisanje septalnog trzaja i klaćenja vrha koji su osnovni parametri ispitivani u ovoj disertaciji; (2) metode kvantifikacije klaćenja vrha i semikvantifikacije septalnog trzaja; (3)

način detekcija tipičnog obrasca asinhronne kontrakcije u bloku leve grane analizom deformacije miokarda (strejn); (4) volumetrijska analiza; (5) način detekcije miokardnog ožiljka ehokardiografijom; (6) resinhronizaciona terapija, kao i (7) statističke metode korišćene u istaživanju. U ovom poglavlju su objašnjeni i kriterijumi uključivanja studijske populacije u podstudije istraživanja.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani svi dobijeni rezultati. Broj tabela i slika u ovom poglavlju je adekvatan i doprinosi jasnom pregledu rezultata.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, podeljena je u odgovarajuće tematske celine uz uporedni prikaz podataka drugih istraživanja sa rezultatima doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 85 referenci, od kojih je najveći broj referenci publikovan u poslednjih 10 godina.

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

U ovoj doktorskoj disertaciji sprovedena je retrospektivna, multicentrična studija kojom je obuhvaćeno 1060 bolesnika koji su lečeni RT u jednom od 6 evropskih centara u periodu od marta 1999.godine do oktobra 2012. godine. Posebnu grupu činilo je 155 bolesnika iz Kliničko-bolničkog centra Zemun koji su hospitalizovani između januara 2011.godine i decembra 2014. godine, a nisu bili lečeni RT. Bolesnici koji su volumetrijski odgovorili na RT bili su češće ženskog pola, češće su imali neishemijsku kardiomiopatiju, konfiguraciju bloka leve grane (BLG) i širi QRS kompleks. Klaćenje vrha bilo je prisutno kod 64% bolesnika (septalni trzaj kod 63%) – oba parametra su bila prisutna kod 83% bolesnika, a samo klaćenje vrha ili samo septalni trzaj kod 8,4, odnosno 8,6% bolesnika. Volumetrijski odgovor je iznosio 77% kada su bila prisutna oba parametra asinhronije - 69% ako samo klaćenje vrha bilo prisutno, odnosno 56% kada je samo septalni trzaj bio prisutan. Klaćenje vrha, korigovano RT, pokazalo je dobru senzitivnost (83%) i specifičnost (79%) za identifikaciju volumetrijskog odgovora. Slični rezultati dobijeni su i za septalni trzaj –

senzitivnost 79% i specifičnost 74%. Ukoliko je korigovano RT, klaćenje vrha imalo je dodatnu vrednost u odnosu na više kliničkih parametara u predviđanju odgovora na RT. Bolesnici sa mehaničkom asinhronijom (i klaćenjem vrha i septalnim trzajem) imali su bolje preživljavanje nego oni bez asinhronije pre RT (log-rank  $p < 0,001$ ). Pored toga, bolesnici sa korigovanom mehaničkom asinhronijom imali su bolju prognozu nego bolesnici bez mehaničke asinhronije ili sa nekorigovanom asinhronijom. Nije bilo značajne razlike u preživljavanju bolesnika bez asinhronije i sa nekorigovanom asinhronijom nakon RT (log rank  $p = 0,864$ ). Slični rezultati dobijeni su kod bolesnika sa vrlo širokim ( $\geq 150$  ms) i umereno širokim ( $< 150$  ms) QRS kompleksom. Oba parametra mehaničke asinhronije bila su prisutna u 66% bolesnika sa intrinzičkim BLG naspram 23% bolesnika sa pejsmejkerima ( $p < 0,001$ ). Značajno niži procenat volumetrijskog odgovora zabeležen je kod bolesnika sa pejsmejkerom (47%) u odnosu na intrinzički BLG (63%,  $p = 0,023$ ). U multivarijantnoj analizi, mehanička asinhronija ostala je nezavisno udružena sa volumentrijskim odgovorom, dok prisustvo PM nije.

Bolesnici sa daljim povećanjem volumena leve komore nakon RT (17%), imali su veći mortalitet od bolesnika svih drugih grupa, uključujući one bez remodelovanja ( $p = 0,021$ ) i sa blagim reverznim remodelovanjem ( $p = 0,009$ ). U multivarijantnoj analizi, svakih 10% smanjenja ESV leve komore bilo je udruženo sa 8% smanjenja mortaliteta ( $p < 0,05$ ). Korigovana mehanička asinhronija, funkcionalna klasa i godine starosti bili su udruženi sa dugoročnim preživljavanjem, sa najjačom vezom između asinhronije i preživljavanja. Kod bolesnika koji nisu lečeni RT, mehanička asinhronija nije bila udružena sa preživljavanjem (koeficijent rizika 1.462, interval poverenja 0,866-2,468;  $p = 0,155$ ).

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

Iako rezultati više studija ukazuju na značajnu ulogu mehaničke asinhronije u predviđanju uspeha RT, važeće preporuke za RT ne ubrajaju mehaničku asinhroniju u kriterijume za selekciju bolesnika. Ovakvo stanje posledica je zapažanja prospektivne, multicentrične, nerandomizovane studije koja je testirala veći broj parametara mehaničke asinhronije (Chung i sar, Circulation, 2008). Iako je ta studija kritikovana u pogledu dizajna i analize podataka

(Bax i sar, J Am Coll Cardiol, 2009), njeni rezultati su pokazali da ni jedan od testiranih parametara ne poseduje dovoljnu tačnost i reproducibilnost da bi se rutinski koristio u kliničkoj praksi. Parametri mehaničke asinhronije ispitivani u ovom istraživanju nisu bili testirani u navedenoj studiji, a koncept na kome su zasnovani prevazilazi nedostatke prethodno predlaganih parametara. Klačenje vrha i septalni trzaj su vizuelni fenomeni tipični za asinhronu kontrakciju leve komore usled poremećene električne aktivacije leve komore koja se u najvećem broju slučajeva može korigovati RT (Parsai C i sar, Eur Heart J, 2009; Szulik M i sar, 2010). Bolesnici kod kojih RT nije korigovala mehaničku asinhroniju imali su loš odgovor na lečenje i nepovoljnu prognozu koja je bila slična prognozi bolesnika koji nisu imali mehaničku asinhroniju pre implantacije. Ovo zapažanje sugerise da bi procena mehaničke asinhronije pre, ali i nakon implantacije RT uređaja mogla biti od kliničkog značaja. Rezultati ovog istraživanja dobijeni vizuelnom procenom, podudarni sa drugim kvantitativnim parametrima mehaničke asinhronije koju su zasnovani na istim ili sličnim patofiziološkim principima, poput analize regionalnog longitudinalnog strejna, razlike u radijalnom strejnu ili kros-korelacione analize (Parsai C i sar, Eur Heart J, 2009; Risum N i sar, Am Heart J, 2012).

Prevalenca mehaničke asinhronije u bolesnika sa intrinzičkim BLG bila je slična kao u radovima drugih autora koji su koristili slične principe definisanja asinhronije, dok je prevalenca među bolesnicima sa PM bila niža nego u drugim studijama (Witte KK i sar, J Card Fail, 2006; Ghani A i sar, Europace, 2011; Tayal B i sar, Heart Rhythm, 2016). Jedan od razloga za ovu razliku mogao bi da leži u činjenici da su u ovo istraživanje uključeni svi bolesnici sa konfiguracijom BLG, bez obzira na trajanje QRS kompleksa, dok su autori druge studije sa sličnom definicijom asinhronije uključili samo bolesnike sa širinom QRS-a preko 150 ms (Tayal B i sar, Heart Rhythm, 2016). Pored toga, u studiji koja je koristila longitudinalni strejn za procenu mehaničke asinhronije, pokazano je da su obrasci kontrakcije intrinzičkog i jatrogenog BLG slični, ali ne i identični (Tayal B i sar, Heart Rhythm, 2016). Kod jednog broja bolesnika sa PM, apikalni segment septuma kontrahuje se pre medijalnog i bazalnog segmenta, dok se kod bolesnika sa intrinzičkim BLG septalni segmenti kontrahuju obrnutim redom. Moguće je da su ove razlike u redosledu aktivacije septalnog miokarda u jatrogenom i intrinzičkom BLG doprinele različitoj prevalenci vizuelnih parametara

asinhronije. Oba parametra detektovana su kod 66% bolesnika sa intrinzičkim BLG i 23% bolesnika sa jatrogenim BLG. Razlike između merenja dva procenitelja bile su značajno veće kod bolesnika sa jatrogenim BLG. Iz navedenih razloga, moguće je da ljudsko oko ne može da uoči ove suptilne razlike u kontrakciji i da je kod bolesnika sa jatrogenim BLG potrebno dodatno uraditi analizu longitudinalnog strejna prilikom procene asinhronije. Studije drugih autora su pokazale da bolesnici sa PM nadgrađenim u RT imaju istu, ako ne i veću korist, kao ostali bolesnici sa srčanom insuficijencijom i širokim QRS kompleksom (Bogale N i sar, Eur J Heart Fail, 2011; Gage RM i sar, Eur J Heart Fail, 2014; Tayal B i sar, Heart Rhythm, 2016;). Rezultati disertacije su podudarni sa ovim zapažanjima i dodatno ističu značaj mehaničke asinhronije u obe grupe bolesnika. Slično rezultatima ove disertacije, veliki evropski registar nije našao značajne razlike u ishodima bolesnika kod kojih je antibradikardni pejsmejker nadgrađen u RT i bolesnika sa BLG kojima je de novo implantirana RT (Bogale N i sar, Eur J Heart Fail, 2011).

Dalje, rezultati ovog istraživanja ne podržavaju dihotomizaciju volumetrijskog odgovora jer ukazuju da je stabilizacija volumena LK ili blago reverzno remodelovanje prognostički bolje stanje od dalje ekspanzije volumena. S tim u vezi, ukoliko se zaustavi dalje štetno remodelovanje leve komore nakon RT, može se smatrati da je bolesnik bez značajnog reverznog remodelovanja imao korist od implantacije resinhronizacionog pejsmejкера. Zapažanja izneta u disertaciji su podudarna sa zaključcima drugih autora koji su takođe ukazivali na neopravdanost tretiranja volumetrijskog odgovora kao binarne varijable (Solomon SD i sar, Circulation, 2010; Doltra A i sar, JACC Cardiovasc Imaging, 2014; Gold MR i sar, Heart Rhythm, 2015). Ovaj koncept je problematičan i sa stanovišta sporog reverznog remodelovanja koje nije retko. Značajan broj bolesnika (oko 45%) ne pokazuje reverzno remodelovanje godinu dana nakon RT da bi kasnije do remodelovanja ipak došlo, bez razlike u preživljavanju u odnosu na vreme postizanja remodelovanja (Burns KV i sar, JACC Heart Fail, 2015).

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

1. **Stankovic I**, Janicijevic A, Dimic A, Stefanovic M, Vidakovic R, Putnikovic B, Neskovic AN. Mechanical dispersion is associated with poor outcome in heart failure with a severely depressed left ventricular function and bundle branch blocks. *Ann Med.* 2018;50(2):128-138.
2. Stankovic I, Belmans A, Prinz C, Ciarka A, Maria Daraban A, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Penicka M, Faber L, Voigt JU. The association of volumetric response and long-term survival after cardiac resynchronization therapy. ***Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(10):1109-1117.**
3. **Stankovic I**, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Mo Y, Aarones M, Szulik M, Winter S, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Penicka M, Faber L, Voigt JU. Long-Term Outcome After CRT in the Presence of Mechanical Dyssynchrony Seen With Chronic RV Pacing or Intrinsic LBBB. ***JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 Pt A):1091-1099.**
4. **Stankovic I**, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Belmans A, Neskovic AN, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Penicka M, Faber L, Voigt JU. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). ***Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(3):262-9.**
5. **Stankovic I**, Aarones M, Smith HJ, Vörös G, Kongsgaard E, Neskovic AN, Willems R, Aakhus S, Voigt JU. Dynamic relationship of left-ventricular dyssynchrony and contractile reserve in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. ***Eur Heart J.* 2014;35(1):48-55.**

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

Doktorska disertacija „**Povezanost mehaničke asinhronije leve komore, volumetrijskog odgovora i dugoročnog preživljavanja bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću lečenih resinhronizacionom terapijom**“ dr Ivana Stankovića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mehanizama koji određuju odgovor i ishode nakon resinhronizacione terapije srčane insuficijencije.

Rezultati istraživanja ukazuju da jednostavna vizuelna procena dva slična parametra mehaničke asinhronije može biti dovoljna da predvidi uspeh RT. S druge strane, treba podvući da samo čvrsti dokazi iz dvostruko-slepih, randomizovanih studija sa kontrolnom grupom mogu uvrstiti mehaničku asinhroniju među kriterijume za odabir bolesnika za RT. Međutim, randomizovana studija koja bi uključivala bolesnike sa vrlo širokim QRS kompleksom (preko 150 ms) se može smatrati problematičnom sa etičkog aspekta, imajući u vidu šansu povoljnog odgovora na RT u ovoj populaciji. S druge strane, rezultati meta-analiza prethodnih randomizovanih studija sugerišu da bolesnici sa širinom QRS kompleksa između 120-149 ms nemaju korist od RT. Rezultati istraživanja su pokazali da je korekcija mehaničke asinhronije udružena sa volumetrijskim odgovorom i boljim preživljavanjem bolesnika sa umereno proširenim QRS kompleksom (120-149 ms). Klacenje vrha i septalni trzaj pokazali su dobru senzitivnost i odličnu specifičnost u identifikaciji ovih bolesnika. Međutim, randomizovana studija koja bi potvrdila ova zapažanja ove retrospektivne analize je neophodna pre eventualne korekcije važećih preporuka za resinhronizaciju.

Autor je konstatovao i ograničenja studije - bolesnici u ovom istraživanju nisu bili randomizovani, te nije poznat ishod bolesnika koji randomizacijom ne bi dobili RT. Zbog suboptimalnog kvaliteta ehokardiografskih slika i pridržavanja definisanog vremenskog prozora od 12 meseci, značajan broj bolesnika nije bilo uključen u analizu volumetrijskog odgovora. Dalje, predmet istraživanja bio je koncept vizuelne detekcije mehaničke asinhronije baziran na jednostavnom obrascu pokreta zidova leve komore - drugi koncepti i oblici mehaničke asinhronije nisu uzeti u obzir. Drugi faktori koji imaju uticaja na ishod RT, poput pozicioniranja elektrode za levu komoru ili postojanje ožiljka na mestu plasiranja elektrode, nisu bili predmet ovog istraživanja. Na kraju, zbog različitih kriterijuma za hospitalizaciju, dostupnosti i selekcije bolesnika za mehaničku potporu i transplantaciju srca među centrima koji su učestvovali u istraživanju, samo je smrt bilo kog porekla bila ispitivani ishod.

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 Stankovića i odobri njenu javnu odbranu, radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 11/06/2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Biljana Putniković

---

Prof. dr Arsen Ristić

---

Prof. dr Anastazija Stojšić-Milosavljević

---

Mentor:

Prof. dr Aleksandar N. Nešković

---