

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 23.10.2015.godine, broj 5940/1, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**“Analiza rezultata radiofrekventne ablacije pretkomorskog lepršanja
kateterima sa spoljnom irigacijom”**

kandidata mr dr Nebojše Mujovi a, zaposlenog na Medicinskom fakultetu u Beogradu kao klini kog asistenta na katedri za internu medicinu (predmet Kardiologija) i u Klini kom centru Srbije u Beogradu na Klinici za kardiologiju. Mentor u izradi doktorske teze je Prof. dr Dragan Simi sa Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Arsen Risti , Medicinski fakultet u Beogradu, Klinika za kardiologiju Klini ki centar Srbije
2. Prof. dr Siniša Pavlovi , Medicinski fakultet u Beogradu, Pejsmejker centar, Klini ki centar Srbije, i
3. Prof. dr Goran Kora evi , Medicinski fakultet u Nišu, Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klini ki centar Niš.

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 mr sci Nebojše Mujovića napisana je na 203 stranice i podeljena je na sledeća poglavlja: (1) Uvod, (2) Ciljevi, (3) Metodologija, (4) Rezultati, (5) Diskusija, (6) Zaključci, i (7) Literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 46 tabela, 30 grafikona i 27 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćena korišćenih u tekstu.

U **Uvodu** je na 28 strana dat pregled patofiziologije, mehanizma i kliničkog značaja tipa nog prekomorskog lepršanja (atrijalnog fluttera [AFL]). Takođe, dat je detaljan pregled anatomije kavo-trikuspidnog (KT) istmusa desne prekomore kao patoanatomskog supstrata tipa nog AFL i definisanisu elektrofiziološki kriterijumi uspešne ablacije istmusa = “električni blok u KT-istmusu”. Detaljno su prikazani principi konvencionalne radiofrekventne (RF) ablacije KT-istmusa. Prikazana je biofizika RF ablacije kateterima sa spoljnom irigacijom i prikazane su prednosti irigacione tehnologije u poređenju sa konvencionalnom RF ablacijom. Dat je pregled savremenih studija sa rezultatima RF ablacije komorskih tahikardija, tipa nog AFL, atrijalne fibrilacije (AF) i akcesornog puta upotrebom katetera sa spoljnom irigacijom vrha.

Ciljevi rada su precizno definisani. Primarni ciljevi su analiza primarnog uspeha i periproceduralnih komplikacija RF ablacije KT-istmusa kateterima sa spoljnom irigacijom, i analiza pojave i prediktora recidiva AFL posle ablacije KT-istmusa. Sekundarni ciljevi su analiza pojave i prediktora AF posle ablacije tipa nog AFL, analiza prevalencije i kliničkog toka tahikardiomiopatije među bolesnicima podvrgnutim ablaciji tipa nog AFL i prikaz efekta ablacije tipa nog AFL na primenu antiaritmjskih lekova.

Poglavljje **Metodologija** obuhvata 26 strana. Navedeno je da je istraživanje sprovedeno na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u periodu januar 2007.god. – decembar 2013. god., te da je obuhvaćeno 248 odraslih bolesnika (18 god.) kod kojih su ukupno izvršene 303 procedure RF ablacije tipa nog AFL. Jasno su definisani pojmovi o kliničkoj istoriji aritmije pre i posle procedure kao i protokol kliničke obrade bolesnika pre procedure, te kliničkog praćenja nakon ablacije. Procedura RF ablacije vršena je u skladu sa svakodnevnom kliničkom praksom u

navedenom periodu istraživanja. Precizno je definisana i ilustrovana postavka elektrofizioloških katetera, sva intrakardijalna elektrofiziološka merenja u toku procedure, strategija RF ablacije KT-istmusa i titriranje RF energije kateterima sa spoljnom irigacijom pomoću u namenske pumpe za irigaciju. Definisani su elektrofiziološki principi evaluacije električnog bloka u KT-istmusu i akutnog recidiva u provođenju preko istmusa. Sprovedena je pažljiva analiza pojave svih periproceduralnih minor i major komplikacija.

U poglavlju **Rezultati** na 62 strane detaljno su opisani i precizno predstavljani svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana pregledno i jasno na 59 strana. Rezultati iz doktorske disertacije su upoređeni sa podacima iz drugih savremenih istraživanja i prokomentarisani su na adekvatan način.

Zaključci ukratko i pregledno prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata istraživanja.

Korišćena **Literatura** sadrži ukupno 204 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata.

Ovim istraživanjem utvrđena je stopa primarnog uspeha RF ablacije KT-istmusa od 85.4%, a procedura je ponovljena 1-4 puta kod 18% bolesnika. Prikazana je krivulja u kojoj u primeni tehnologije sa spoljnom irigacijom RF katetera sa progresivnim porastom primarne uspešnosti procedure na svakih 100 izvršenih intervencija (67% u prvih 100, 91% u drugih 100, 98% u poslednjih 100 intervencija). Prediktori primarnog ishoda procedure bili su (1) iskustvo operatera i (2) kompleksnost anatomije KT-istmusa. Kumulativno iskustvo operatera od preko 100 procedura 12.9 puta povećava šansu, a neophodnost ablacije lateralnog KT-istmusa 4.5 puta smanjuje šansu za kompletnu ablaciju KT-istmusa.

Zabeležena je stopa major komplikacija 1.7% (AV blok, vaskularne komplikacije i hematoperikard) i minor komplikacija 6.3%. Prediktori pojave komplikacija bili su (1) ženski pol, (2) vreme i broj RF pulseva tokom ablacije i (3) pridružena istorija AF pre procedure. Šansa za pojavu komplikacija bila je 6.6 puta veća kod bolesnika ženskog pola, 5.2 puta veća u

procedurama gde je primenjeno više od 25 RF pulseva za ablaciju KT-istmusa i 3.3 puta kod bolesnika sa preproceduralnom dijagnozom AF.

Tokom praenja od godinu dana nakon ablacije stopa kliničkih recidiva tipičnog AFL posle prve procedure iznosila je 22.6%, a konačna stopa recidiva tipičnog AFL redukovana je na svega 5.7% nakon ponovljene intervencije. Prediktori recidiva AFL posle ablacije bili su životno doba i kompletna ablacija KT-istmusa (kompletan električni blok u istmusu). Relativni rizik od recidiva AFL bio je 3.6 puta viši kod bolesnika mlađih od 56 godina i 4.5 puta niži kod bolesnika sa primarno uspešnom ablacijom (ostvaren kompletan blok u istmusu na kraju procedure).

Prevalenca AF je umanjena sa 44.3% pre procedure na 31% nakon ablacije AFL. Među bolesnicima kod kojih je utvrđena pojava AF posle procedure, već se radilo o recidivu AF (71.4%) koja je dijagnostikovana i pre ablacije, a ređe o novootkrivenoj AF (28.6%). Za razliku od stope recidiva AFL posle ablacije koja je bila prilično konstantna nakon prvih 6-12 meseci od procedure, kumulativna verovatnoća odsustva AF posle ablacije AFL se progresivno smanjivala sa 69% nakon 1 godine, na 59.1% posle 2 godine, i na 51.5% nakon 3 godine praenja od intervencije. Prediktori pojave AF posle ablacije tipičnog AFL su (1) dijagnoza pridružene AF pre ablacije, (2) uestale epizode AFL/AF pre ablacije i (3) prisustvo pridruženih komorbiditeta. Relativni rizik od pojave AF posle ablacije AFL bio je 2.7 puta viši kod bolesnika sa preproceduralnom dijagnozom AF, 2.5 puta viši kod bolesnika sa mesečnim i/ili većim epizodama aritmije pre ablacije i 2.2 puta viši među bolesnicima sa komorbiditetima, pre svega hipertenzijom.

Posle procedure unapređen je funkcionalni kapacitet bolesnika. Među bolesnicima sa hroničnom srčanom insuficijencijom pre procedure, redukovana je prevalenca sistolne disfunkcije leve komore i pojava epizoda kongestivne srčane slabosti posle ablacije AFL. Posle ablacije AFL, značajno su redukovane dimenzije svih srčanih šupljina i utvrđeno je prosečno porast ejskacione frakcije leve komore od 14%. Dijagnoza reverzibilne tahikardiomiopatije postavljena je kod 77.8% bolesnika koji su pre ablacije imali sistolnu disfunkciju leve komore.

Nakon ablacije AFL unapređen je kvalitet života. Upotreba antiaritmijskih lekova je značajno umanjena nakon procedure. Među tim, posle ablacije AFL kod čak 80.2% bolesnika nastavljena je medikamentna antiaritmijska terapija pre svega u kontroli AF. Umanjen je broj antiaritmijskih lekova propisanih po bolesniku, a od posebnog značaja je nalaz da je redukovana

primena amiodarona sa 76.2% pre na 41.9% posle intervencije. Redukovan je procenat bolesnika koji su prijavili simptome u korelaciji sa aritmijom sa 94% pre na 51% posle procedure.

Navedeni podaci mogu imati velike praktične implikacije. Prikazana projekcija krivulje u enja može omogućiti bolje planiranje edukacije elektrofiziologa na specijalizaciji i planiranje procesa otvaranja novih centara za elektrofiziologiju. Različitosti u dinamici recidiva AFL i AF, te identifikacija prediktora pojave AFL i AF posle ablacije AFL omogućuje bolju selekciju bolesnika za ablaciju AFL, i obavezuje na blisko kliničko praćenje i nastavak antiaritmijske i antikoagulantne terapije u odgovarajućim podgrupama bolesnika sa povišenim rizikom od recidiva aritmije. Takođe, omogućeno je bolje planiranje strategije ablacije AF i AFL kod bolesnika sa konkomitantnim aritmijama, kao i prepoznavanje i blagovremeno upravljanje bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore na ablaciju AFL u cilju unapređenja srčane insuficijencije.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Evolucija tehnologije za RF ablaciju uz razvoj irigacionih katetera omogućila je kreiranje nekrotične lezije znatno većeg volumena u porećenju sa konvencionalnim (solidnim) RF kateterima. Meta-analiza je nedavno pokazala da je primena irigacione RF tehnologije dovela do značajne redukcije ukupnog vremena procedure, vremena fluoroskopije i broja RF aplikacija kod ablacije KT-istmusa. Publikovana je stopa primarne uspešnosti od 91.1%. Osim toga, irigaciona RF tehnologija je, u porećenju sa konvencionalnim RF kateterima, dovela do značajne redukcije recidiva AFL posle ablacije sa 13.8% na 6.7% (Perez i sar. 2009). Skraćeno vreme procedure i ekspozicije jonizujućem zračenju ima velike implikacije. Naime, 17.9% svih elektrofizioloških procedura čini upravo ablacija tipa nog AFL, a kod 22% bolesnika podvrgnutih ablaciji AF, dopunska ablacija KT-istmusa čini sastavni deo modifikacije supstrata AF (Kesek i sar. 2009). I drugim istraživanjima je demonstriran uticaj kompleksnosti anatomije KT-istmusa na ablaciju tipa nog AFL. Ukoliko ostanu neprepoznati, prominentan Eustahijev greben, izraženi pektinatni mišići ili dubok subeustahijev recesus mogu onemogućiti transmuralnost ablacije. Modifikacijom ablativne linije, upotrebom dopunske vizualizacije ili dugačkog uvodnika moguće je postići i kompletan blok u KT-istmusu (Asirvatham i sar. 2009). Od ranije je prepoznato da ablacija

septalnog istmusa poveća rizik od AV bloka, a ablacija lateralnog istmusa rizik od okluzije desne koronarne arterije. Efekat krivulje u enja na unapređene uspešnosti procedure i skraćene vremena procedure i fluoroskopije opisan je kod ablacije supraventrikularnih tahikardija u pedijatrijskoj populaciji i ablacije AF (Sairaku i sar. 2011).

Rezolucijom edema i zapaljenja nakon termalnog RF oštećena tkiva može doći do oporavka elektrofizioloških osobina i sprovođenja, te kliničkog recidiva aritmije (Haines i sar. 2011). U literaturi postoje oskudni podaci o prediktorima recidiva AFL posle ablacije KT-istmusa. U skladu sa rezultatima ove doktorske disertacije, mlađe životno doba bolesnika može biti faktor rizika za recidiv aritmije posle procedure usled veće kapaciteta tkiva za regeneraciju ili manje agresivnog pristupa operatera kod mlađih bolesnika u cilju prevencije komplikacija (Estner i sar. 2005), iako kontradikcije postoje. I druga istraživanja su potvrdila značaj kompletnog bloka u istmusu u cilju redukcije recidiva AFL i podvukla neophodnost primene veće broja elektrofizioloških kriterijuma na proceduri u cilju diferencijalne dijagnoze kompletnog bloka u istmusu i usporenog sprovođenja preko istmusa usled parcijalne ablacije (Anselme i sar. 2004).

Prema podacima iz literature prevalenca AF posle ablacije AFL iznosi 33.6% što je u skladu sa rezultatima ove doktorske disertacije. Postoje kontradikcije o efikasnosti ablacije KT-istmusa u prevenciji AF kod bolesnika sa konkomitantnom AF i AFL. Dok pojedini autori zagovaraju da je neophodno izvršiti ablaciju AF (izolacijom plućnih vena) u istoj proceduri (Wazni i sar. 2003), drugi prikazuju veoma povoljan dugoročni klinički ishod u medikamentnoj kontroli AF posle izolovane ablacije KT-istmusa (Tai i sar. 1999). Rezultati ove doktorske teze ukazuju na progresivni porast prevalencije AF sa produženjem kliničkog praćenja posle ablacije AFL. Stoga bi RF ablacija AFL kod bolesnika sa pridruženom AF mogla biti tek prvi korak u lečenju a odluka o dopunskoj ablaciji AF u levoj pretkomori mogla bi se doneti na osnovu prediktora pojave AF tj. kod bolesnika sa ustalim epizodama AF/AFL pre procedure, i kod bolesnika sa pridruženim komorbiditetima.

U svega nekoliko istraživanja koja su obuhvatila veoma mali broj bolesnika evaluiran je efekat eliminacije tipičnog AFL RF ablacijom na rezoluciju tahikardiomiopatije leve komore (Pizzale i sar. 2009). U skladu sa rezultatima ove teze, u publikacijama se navodi prevalenca tahikardiomiopatije među bolesnicima sa AFL i sistolnom disfunkcijom leve komore od 57.1%. Osim toga, utvrđeno je porast ejectionne frakcije 11-14% posle eliminacije AFL.

Mnogi zna ajni dugoro ni klini ki ishodi nakon ablacije tipi nog AFL kao što su upotreba antiaritmijskih i antikoagulantnih lekova nisu u potpunosti poznati i podaci u literaturi su oskudni ili nedostaju. Stoga rezultati ove teze koji se odnose na analizu primene medikamentne terapije nakon ablacije AFL, kao i efekat ablacije AFL na kvalitet života imaju veliku klini ku vrednost.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. Mujovi NM, Marinkovi MM, Tatjana TS, Geller L. Catheter ablation of lone atrial fibrillation. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 591-612
2. Mujovi N, Gruji M, Mrda S, Kocijanci A, Simi D, Mujovi NM. Irrigated-tip vs. conventional-tip catheters for primary ablation of posteroseptal and right free-wall accessory pathways: a prospective randomized study. *Acta Cardiol.* 2011;66:613-8

E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa).

Doktorska disertacija „Analiza rezultata radiofrekventneablacije tipi nog pretkomorskog lepršanja kateterima sa spoljnom irigacijom“ dr Nebojše Mujovi a predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju primene tehnologije RF ablacije kateterima sa spoljnom irigacijom za le enje bolesnika sa tipi nim AFL. Rezultati ove doktorske disertacije mogli bi da pomognu u implementaciji ove tehnologije u kateterskoj ablaciji drugih kompleksnih poreme aja ritma kao što je AF i komorske aritmije.

Doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je ispravan i metodi an, metodologija rada je bila savremena i u skladu sa svakodnevnom klini kom praksom i eti kim principima. Rezultati su pregledno prikazani i ilustrovani velikim brojem tabela i grafikona. Rezultati su sistemati no diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i klini ki relevantni zaklju ci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku

disertaciju dr Nebojše Mujovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu 01.12.2015.god.

Članovi komisije:

Prof. dr Arsen Ristić

Prof dr Siniša Pavlović

Prof dr Goran Koradević

Mentor:

Prof dr Dragan Simić
