

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj 28.04.2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena uticaja atrijalne fibrilacije na kvalitet života i prognozu pacijenata sa amputacijom donjeg ekstremiteta zbog bolesti perifernih arterija”

kandidata dr Sonje Ralević, zaposlene u Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju i ortopedsku protetiku u Beogradu, kao lekar specijalista interne medicine i subspecijalista kardiologije. Mentor je prof. dr Jovan Peruničić.

U komisiju za ocenu završene doktorske disertacije imenovani su:

1. Prof. dr Goran Stanković, Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Doc. dr Nebojša Radovanović, Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Mihailo Matić, profesor u penziji.

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 mr sci. med. dr Sonje Ralević napisana je na 98 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 1 slika, 7 grafikona i 17 tabela. Doktorska disertacija sadrži i podatke o komisiji, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, prilog i biografiju kandidata.

U **uvodu** je definisan značaj atrijalne fibrilacije, najčešće hronične aritmije i važnog javno-zdravstvenog i socio-ekonomskog problema. Istaknuto je da je zbog produženja životnog veka incidenca atrijalne fibrilacije u stalnom porastu kao i to da nezavisno od drugih poznatih prediktora povećava rizik od smrti i moždanog udara.

Data je definicija atrijalne fibrilacije a navedene su i neinvazivne kao i invazivne metode za dijagnostiku ove aritmije. Prikazana je i klasifikacija atrijalne fibrilacije prema aktuelnim preporukama kao i nova, etiološka klasifikacija koja predstavlja korak napred u taksonomiji ove aritmije. Navedena su aktuelna saznanja o mehanizmima i patofiziologiji atrijalne fibrilacije kao i faktori rizika za ovo oboljenje. Opisane su klinička slika i komplikacije ove aritmije. Prikazani su savremeni stavovi o kliničkoj evaluaciji i praćenju bolesnika sa ovom aritmijom kao i procena rizika od tromboembolijskih komplikacija i procena rizika od krvarenja.

Istaknut je značaj procene kvaliteta života kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Takođe, prikazani su generički instrumenti i instrumenti za merenje kvaliteta života specifični za atrijalnu fibrilaciju. Istaknuta su ograničenja i prednosti instrumenata za merenje kvaliteta života kod osoba sa atrijalnom fibrilacijom. Ukratko su date savremene smernice za pristup lečenju pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Opisane su farmakološke i nefarmakološke metode lečenja i definisani ciljevi lečenja atrijalne fibrilacije. Jasno su istaknuti ciljevi i zadaci praćenja osoba sa atrijalnom fibrilacijom prema savremenim stavovima i preporukama. Prikazani su epidemiološki podaci i klinički značaj oboljenja perifernih arterija. Takođe su

izneti najnoviji podaci o uticaju atrijske fibrilacije na prognozu osoba sa aterosklerozom i oboljenjem perifernih arterija.

Ciljevi doktorske teze su precizno definisani. Prvi cilj je bio da se utvrdi učestalost atrijske fibrilacije kod osoba sa amputacijom donjeg ekstremiteta zbog bolesti arterija donjih ekstremiteta. Drugi cilj je bio da se utvrdi uticaj atrijske fibrilacije na neželjene događaje (kardiovaskularni mortalitet i kardiovaskularne događaje) tokom perioda praćenja a treći cilj je bio da se proceni kvalitet života osoba sa amputacijom zbog bolesti arterija donjeg ekstremiteta i atrijskom fibrilacijom.

U poglavlju **Materijal i metode** je navedeno da je studija bila prospektivna, opservaciona i da su u istraživanje uključeni konsekutivni pacijenti primljeni u Specijalnu bolnicu za rehabilitaciju i ortopedsku protetiku nakon amputacije donjeg ekstremiteta zbog bolesti perifernih arterija. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Jasno su prikazani kriterijumi za uključivanje u istraživanje kao i izbor kontrolne grupe ispitanika. Detaljno su dati izvori podataka korišćeni u istraživanju i parametri uključeni u analizu. Prikazan je upitnik za merenje kvaliteta života osoba sa atrijskom fibrilacijom i formule za dobijanje skorova pojedinih skala kao i ukupnog skora upitnika. Jasno su definisani ishodi tokom praćenja, smrt od kardiovaskularnih uzroka i neželjeni kardiovaskularni događaji. Takođe su opisane statističke metode korišćene za analizu razlika ispitivane i kontrolne grupe ispitanika.

U poglavlju **Rezultati** su detaljno opisani i jasno prikazani svi dobijeni rezultati, tabelarno i grafički.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz uporedni prikaz podataka drugih istraživanja i dobijenih rezultata doktorske disertacije.

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

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 251 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Kod pacijenata sa amputacijom zbog bolesti perifernih arterija, atrijalna fibrilacija je česta. Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom su bili značajno stariji u odnosu na pacijente bez atrijalne fibrilacije i značajno češće su imali hroničnu srčanu insuficijenciju i valvularnu bolest. Dijabetes i pušenje su, sa druge strane, bili značajno ređi kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez atrijalne fibrilacije u ovom istraživanju. Prethodni moždani udar je bio značajno češći kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez atrijalne fibrilacije a nije bilo razlike u pogledu prethodne revaskularizacije miokarda i donjih ekstremiteta između ove dve grupe pacijenata.

U odnosu na pacijente bez atrijalne fibrilacije, pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom su češće u terapiji imali diuretik i nitrat što je posledica značajno češće srčane insuficijencije u grupi pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Rizik od moždanog udara procenjen kao i rizik od krvarenjaje bio značajno veći u grupi pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez atrijalne fibrilacije. Samo nešto više od polovine pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom je dobijalo oralnu antikoagulantnu terapiju. Pokazano je da samo nešto više od polovine pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom dobija oralnu antikoagulantnu terapiju.

Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom su najmanje vrednosti skora imali u dimenzijama fizička sposobnost i seksualna aktivnost upitnika za procenu kvaliteta života osoba sa atrijalnom fibrilacijom a najbolji skor su imali u psihološkoj dimenziji. Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom muškog pola, u odnosu na pacijente ženskog pola, su imali značajno veći skor u dimenzijama fizička i seksualna aktivnost kao i ukupnom skor u upitnika za procenu kvaliteta života.

Tokom dugoročnog praćenja, od kardiovaskularnih uzroka je umrlo više pacijenata u grupi sa atrijalnom fibrilacijom ali razlika nije bila statistički značajna. Neželjene kardiovaskularne događaje tokom dugoročnog praćenja su značajno češće imali pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom u odnosu na pacijente bez atrijalne fibrilacije. Pokazano je da su u dugoročnom praćenju pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom imali veći rizik od neželjenih

kardiovaskularnih događaja u odnosu na pacijente bez atrijske fibrilacije. Osim atrijske fibrilacije i dijabetes melitus je bio udružen sa većim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja tokom dugoročnog praćenja. Nije pokazano da je atrijska fibrilacija udružena sa većim rizikom od kardiovaskularnog mortaliteta u dugoročnom praćenju ali je postojao trend ka statističkoj značajnosti.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanju ove doktorske disertacije i njeni rezultati ukazuju da je kod osoba sa amputacijom donjeg ekstremiteta zbog bolesti perifernih arterija, atrijska fibrilacija česta. To je u korelaciji sa rezultatima nekoliko studija (Winkel et al. 2010., Ruff et al. 2014. i Vrsalovic et al. 2016.) u kojima je takođe pokazano da učestalost atrijske fibrilacije korelira sa stepenom težine bolesti perifernih arterija.

U većini studija koje su obuhvatile pacijente koji imaju bolest perifernih arterija, pacijenti sa atrijskom fibrilacijom su bili stariji i značajno češće su imali dijabetes melitus u odnosu na pacijente koji nisu imali atrijsku fibrilaciju (Wasmer et al, 2015., Winkel et al, 2010. i Vrsalovic et al, 2016.). U studiji Goto i saradnika 2008. godine, nije postojala značajna razlika u pogledu dijabetes melitusa između pacijenata sa i bez atrijske fibrilacije. U ovom istraživanju, za razliku od navedenih studija, pacijenti sa atrijskom fibrilacijom su ređe imali dijabetes melitus u odnosu na pacijente koji nisu imali dijabetes melitus što se objašnjava lošijom glikoregulacijom i ranijim javljanjem komplikacija u odnos na pacijente u razvijenim zemljama.

Pacijenti sa atrijskom fibrilacijom u ovom istraživanju su značajno češće bili pušači u odnosu na pacijente koji nisu imali atrijsku fibrilaciju što je u skladu sa studijama Wasmer et al, Winkel et al. i Ruff et al. Slično rezultatima Winkel et al., pacijenti sa atrijskom fibrilacijom su značajno češće imali hroničnu srčanu insuficijenciju i aortnu stenozu.

Podaci do sada objavljenih studija ukazuju da uprkos povećanom riziku od treomboembolizma skoro polovina pacijenata sa atrijskom fibrilacijom i potvrđenom

aterotrombozom ili sa više faktora rizika za aterotrombozu ne dobija oralnu antikoagulantnu terapiju iako imaju visok rizik od moždanog udara (Goto et al, 2008., Winkel et al, 2010. i Ruff et al, 2014.). Rezultati ove studije pkazuju da samo nešto više od polovine pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom dobija oralnu antikoagulantnu terapiju iako kod svih pacijenata postoji visok rizik od moždanog udara.

Što se tiče kvaliteta života pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom, u ovoj studiji sličan broj pacijenata kao i studiji Arribas et al iz 2010. godine nije popunio sve stavke upitnika za procenu kvaliteta života. Takođe, slično studiji Arribas et al., veći broj pacijenata sa aatrijalnom fibrilacijom nije odgovorio na tvrdnje u dimenziji seksualna aktivnost. U studijama u kojima je procenjivan uticaj pola na kvalitet života osoba sa aatrijalnom fibrilacijom je pokazano da su žene imale značajno lošiji kvalitet života u domenu fizička sposobnost, seksualna aktivnost kao i manji ukupni skor u odnosu na muškarce (Reynolds et al, 2006., Dagres et al, 2007., Hagens et al, 2004.). Rezultati ove studije u pogledu razlika kvaliteta života osoba sa aatrijalnom fibrilacijom u odnosu na pol su uskladu sa navedenim studijama.

U nekoliko studija koje su obuhvatile pacijente sa oboljenjem perifernih arterija ili aterotrombozom je pokazano da aatrijalna fibrilacija utiče na mortalitet (Wasmer et al, Winkel et al, Ruff et al). Za razliku od tih studija, rezultati ove studije nisu pokazali da je aatrijalna fibrilacija povezana sa mortalitetom pacijenata sa amputacijom donjih ekstremiteta ali je postojao trend ka statističkoj značajnosti. Kao jedini prediktor mortaliteta u ovoj studiji je identifikovana starost što je u skladu sa nalazima više studija (Thorud et al., 2016).

U ovoj studiji, kao i u nekoliko drugih studija u koje su uključeni pacijenti sa kritičnom ishemijom donjeg ekstremiteta i aterotrombozom, aatrijalna fibrilacija je bila udružena sa većim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja uključujući i kontralateralnu amputaciju donjeg ekstremiteta (Goto et al, 2008, Anandasundaram et al, 2013, Winkel et al, 2010 i Ruff et al, 2014). U skladu sa rezultatima studije Wasmer et al. kao i Winkel et al., dijabetes melitus je bio drugi nezavisni prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja u dugoročnom praćenju.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Ralevic S, Perunicic J, Lasica R, Marinkovic J, Blagojevic T, Simanic I, Asanin M, Stankovic G. Prognostic significance of atrial fibrillation in lower limb amputee patients. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016 Oct 24; S1078-5884(16)30475-0. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.09.009. [Epub ahead of print]

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Procena uticaja atrijske fibrilacije na kvalitet života i prognozu pacijenata sa amputacijom donjeg ekstremiteta zbog bolesti perifernih arterija**” dr Sonje Ralević predstavlja originalni naučni doprinos razumevanju značaja atrijske fibrilacije za prognozu i kvalitet života osoba sa amputacijom donjeg ekstremiteta. Pokazano je da je atrijska fibrilacija česta kod pacijenata sa amputacijom donjeg ekstremiteta kao i da svi pacijenti imaju visok rizik od moždanog udara i u najvećem broju slučajeva povišen rizik od krvarenja. Pokazano je da je u određenom broju slučajeva atrijska fibrilacija bila uzrok amputacije donjeg ekstremiteta i da je antikoagulantnu terapiju prema preporukama dobijalo samo nešto više od polovine pacijenata sa atrijskom fibrilacijom. Atrijska fibrilacija je najviše uticala na domene fizička sposobnost i seksualna aktivnost upitnika za procenu kvaliteta života a pokazano je i da su pacijenti muškog pola sa atrijskom fibrilacijom imali bolji kvalitet života u domenima fizička i seksualna aktivnost kao i ukupnom skor u upitnika u odnosu na pacijente ženskog pola. Ovim istraživanjem je pokazana udruženost atrijske fibrilacije sa pojavom kompozitnih kardiovaskularnih događaja (kontralateralna amputacija, akutni infarkt miokarda ili moždani udara) tokom dugoročnog praćenja pacijenata sa amputacijom donjeg ekstremiteta. Rezultati ove doktorske disertacije mogu da pomognu razumevanju faktora koji utiču na morbiditet i kvalitet života pacijenata sa amputacijom donjeg ekstremiteta zbog bolesti perifernih arterija i da ukažu na moguće strategije za poboljšanje prognoze ovih pacijenata.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan 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 Sonje Ralević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10.06. 2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Goran Stanković

Doc. dr Nebojša Radovanović

Prof. dr Mihailo Matić

Mentor:

Prof. dr Jovan Peruničić
