



Примљено:	2. 11. 2018.	
Орг. јед.	Број	Прилог
18/16.85/18		

IZVJEŠTAJ *o ocjeni urađene doktorske disertacije*

I PODACI O KOMISIJI

Na osnovu člana 149. Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni glasnik Republike Srpske" broj:73/10, 104/11, 84/12, 108/13, 44/15, 90/16 i 31/18), člana 54. Statuta Univerziteta u Banjoj Luci, i člana 18. Statuta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, na VI redovnoj sjednici održanoj 12.09.2018. godine, donijelo je odluku pod brojem 18/3. 605/2018. o imenovanju komisije za ocjenu urađene doktorske disertacije mr. sc. Enesa Osmanovića pod nazivom "Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda" u sastavu:

1. Dr Duško Vulić, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik;
2. Dr Aleksandar Lazarević, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član
3. Dr Tamara Kovačević Preradović, vandredni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član;
4. Dr Ranko Škrbić, redovni profesor, uža naučna oblast Farmakologija i toksikologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, član;
5. Akademik prof. Dr Miodrag Ostojić, emeritus profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, mentor doktorske disertacije.

Nakon detaljnog pregleda urađene doktorske teze mr. sc. Enesa Osmanovića imenovana komisija Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci podnosi sljedeći izvještaj:

II PODACI O KANDIDATU

- Enes (Ismet) Osmanović rođ.14.01.1967. godine Puračiću, Bosna i Hercegovina.
- Univerzitet u Tuzli, Medicinski fakultet, Postdiplomski studij, stekao zvanje magistra medicinskih nauka.
- Magistarska teza pod imenom "Kliničke i angiografske karakteristike koronarne bolesti kod mladih osoba", uža naučna oblast kardiologija, 28.09.2012 godine.

III UVODNI DIO OCJENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Naslov doktorske disertacije mr. sc. Enesa Osmanovića je:

"Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda"

Tema doktorske disertacije prihvaćena je od strane Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci odlukom: broj 18/3.102/2018 na III redovnoj sjednici održanoj dana 19.02.2018. godine.

Senat Univerziteta u Banjoj Luci na svojoj 21. sjednici održanoj dana 27.02.2018. godine, pod brojem 02/04-3.496-72/18 donio je odluku za davanje saglasnosti na Izvještaj o ocjeni podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci, doktoranta mr. sc. Enesa Osmanovića na temu "Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda".

Sadržaj doktorske disertacije izložen je u sljedećim poglavljima:

1. Uvod napisan na 13 stranica
2. Hipoteza napisana na 1 stranici
3. Ciljevi istraživanja napisani na 1 stranici
4. Materijal i metode napisani na 19 stranica
5. Rezultati napisani na 26 stranica
6. Diskusija napisana na 43 stranice
7. Limitacije su napisne na 1 stranici
8. Zaključci su napisani na 1 stranici
9. Literatura je obuhvatila 9 stranica
10. Lista skraćenica 2 starnice, popis slika 5 stranica, popis tabela 2 stranice
11. Prilozi: prilog-1 sadrži statistički dodatak napisan na 83 stranice, prilog-2 2 stranice, prilog-3 2 stranice, prilog-4 2 stranice, prilog-5 2 stranice, prilog-6 1 stranica, prilog-7 2 stranice, prilog-8 1 stranica, prilog-9 1 stranica, prilog-10 1 stranica, prilog-11 1 stranica, prilog-12 1 stranica i prilog-13 2 stranice.

Doktorska disertacija kandidata mr. sc. Enesa Osmanovića, uređena je prema "Pravilniku¹ o sadržaju, izgledu i digitalnom repozitorijumu doktorskih disertacija na Univerzitetu u Banjoj Luci". Disertacija je temeljito tehnički² stilski izvedena, napisana u Microsoft Word-u, latiničnim pismom, fontom Times New Roman na 246 stranica, formata A4, a potom i konvertovana u PDF format. Na početku disertacije nalazi se 11 stranica koje nisu numerisane, a odnose se na: naslov disertacije, kratka biografija mentora, rezime, zahvalnica i sadržaj. Disertacija sadrži 137 slika, 58 tabela i 16 priloga. Navedeno je 128 literturnih izvora, a primijenjen je "Vancouver" sistem citiranja.

U prvom dijelu (str. 1-13) istaknut je razlog zbog kojeg je ovo istraživanje preduzeto, data je definicija POAF (postoperativna atrijalna fibrilacija), elektrofiziološka i klinička definicija atrijalne fibrilacije, mehanizam nastanka i električni remodeling u atrijalnoj fibrilaciji, etiologija i faktori rizika za nastanak atrijalne fibrilacije, kliničke manifestacije i profilaksa postoperative atrijalne fibrilacije s posebnim osvrtom na betablokatore, amiodaron i statin.

U drugom dijelu (str.14) postavljena je radna i nulta hipoteza.

¹ Slavica Serdar Janjuš (Referent za studije drugog i trećeg ciklusa - II-24, Medicinski fakultet Banja Luka)

² Miralem Sarajlić

U trećem dijelu (str.15) koncizno je naveden cilj istraživanja: Utvrditi da li je, preoperativna kombinovana terapija: Betablokator + Amiodaron te Betablokator + Rosuvastatin, efikasnija u profilaksi postoperativne atrijalne fibrilacije, od monoterapije betablokatorom, nakon hirurške revaskularizacije miokarda.

Sadržaj četvrtog dijela su materijal i metode (str- 16-35). Opisana je implementacija istraživačkog projekta, kriterij uključenja i isključenja, mjere ishoda, postupak kalkulacije veličine uzorka, izračunata snaga istraživanja, opisan postupak i način randomizacije, opisana studijska populacija-ispitanci, dizajn studije, terapijski režim i primjenjene statističke metode. Dio ovog poglavlja, koji opisuje ispitance uključio je: izvor podataka, jasne kriterije za uključivanje i isključivanje iz studije, naveden je način formiranja grupa ispitance, dat detaljan opis intervencija te definisano vrijeme dužine postoperativnog praćenja ispitance (*follow up*).

U petom dijelu (str. 36-62) su rezultati istraživanja koji se nadovezuju na plan analiza iz materijala i metoda, direktno su povezani sa definisanim ciljevima ovog istraživanja. U disertaciji su rezultati dobro organizovani, prezentuju struktuiranu kolekciju različitih podataka, kombinacija su teksta, tabela i grafikona, u kojima su jasno, sažeto, tačno i logičnim redom saopšteni najvažniji nalazi istraživanja. Rezultati su potpuni, pružaju sve neophodne informacije za diskusiju i zaključivanje. Način prezentacije rezultata je adekvatan i vodilo se računa da se informacije prikazane na jedan način ne ponavljaju.

Šestom dijelu je diskusija (str. 63-106) o dobijenim rezultatima istraživanja i njihovo povezivanje sa postojećim sličnim istraživanjima. Navedene su sve trenutno važeće preporuke za pacijente sa fibrilacijom atrija, kako Evropskog udruženja kardiologa, tako i Američkog udruženja za kardiologiju i preporuke radnih grupa za ritam srca (ESC - European Society of Cardiology, AHA/ACC/HRS) koje su do sada objavljene. Ukupno 25 odabrani studija, u sličnom dizajnu i terapijskom režimu, povezano je sa dobijenim rezultatima. Navedena operativna tehnika uglavnom je bila konvencionalna bajpas operacija (klasična, medijalna sternotomija), izvedene uz upotrebu uređaja "srce-pluća", a manji broj su urađene bajpas operacije na kucajućem srcu, bez upotrebe uređaja. Raspravljena je varijacija u reportiranoj incidenci, razlozi takve varijacije sa posebnim osvrtom na razlike u načinu detekcije postoperativne atrijalne fibrilacije, razlike u definicijama primarnog događaja, razlike u metodološkom pristupu i operativnim tehnikama. Raspravljene su razlike u terapijskim režimima te vremenu postoperativnog praćenja bolesnika. Predstavljeni su i obrazloženi naučni doprinosi ovog rada u području kardiologije. Također je predstavljen i praktični značaj provedenog istraživanja, povezanost postoperativne atrijalne fibrilacije sa povećanim mortalitetom, komorbiditetom i sekundarnim događajima od posebnog interesa, tromboembolijske komplikacije, bioelektrična i hemodinamska nestabilnost. Raspravljena je i uloga postoperativne atrijalne fibrilacije u bolničkim resursima uključujući troškove farmakološkog liječenja i troškove povećane dužine hospitalnog boravka.

U sedmom dijelu (str. 107) iznešene su limitacije:

1. Istraživanje nije RCT sa totalno slijepom kontrolom, komparator je tableta originalnog oblika, tj. nije placebo. Ljekari studijskog tima i bolesnici u vrijeme prehospitalne profilakse nisu znali kome je dodijeljen studijski lijek, a kome komparator. Jedina osoba koja je znala koji je lijek dodijeljen bolesniku je magistra farmacije koja nije bila u kontaktu s bolesnicima. Lijek je izdavala odgovornoj sestri koja bi potom lijekove uručila bolesniku upakovane u iste papirnate kesice. Ne može se sa sigurnoću tvrditi da nije bilo slabog pridržavanja ili odstupanja od protokola profilaktičkog liječenja.

2. Nije bilo verifikacije terapijske komplijanse, stoga je ograničenje ove studije nesigurna terapijska komplijansa u preoperativnoj primjeni dodijeljenog tretmana. Razlog slabije komplijanse dijelom je i u kasnom javljanju tj. pozivanju bolesnika na operaciju bez dovoljno ostavljenog vremena za provođenje profilakse. Neki bolesnici su po nekoliko

mjeseci čekali na termin operacije. Također, aktivnosti vezane za otkrivanje, razumijevanje i procjenu neželjenih dejstava lijekova ili drugih problema vezanih za njihovu primjenu nisu bile u fokusu istraživanja te su podaci skromni za ozbiljnije zaključke.

3. Analiza frekvencije pulsa na prijemu u odnosu na prehospitalni start POAF sugerira da je terapijska komplijansa bolesnika za ordiniranu terapiju ipak bila zadovoljavajuća budući da nijedan bolesnik nije imao frekvenciju pulsa preko 100/min.

4. Metod detekcije primarnog događaja je telemetrijski sa vizualnim prikazom na monitor. Nije korišten kontinuirani Holter zbog udobnosti operisanih bolesnika i malog broja aparata.

U osmom dijelu (str. 108) nalaze se zaključci:

1. Dužina hospitalizacije značajno je duža kod bolesnika koji razviju postoperativnu atrijalnu fibrilaciju uključujući ujedno i duži boravak u jedinici intenzivne njegе.

2. Kombinovana terapija BB+Amiodaron značajno smanjuje incidencu POAF u populaciji bolesnika podvrgnutih bajpas operaciji. Dobijena p-vrijednost Hi-kvadratom oslikava sigurnost da efekat razlike između randomiziranih grupa postoji.

3. Najveća redukcija POAF u odnosu na komparator bila je u grupi tretiranoj kombinacijom BB+Amiodaron, tu je ujedno i najveća redukcije frekvencije pulsa.

4. Kombinirana terapija BB+Amiodaron smanjila je i "rano" pojavljivanje atrijalne fibrilacije. Vrijeme do razvoja POAF u grupi tretiranoj kombinacijom BB+Amiodaron je najduže, a "peak incidence" pomjeren je sa drugog na treći postoperativni dan kada je operisani bolesnik klinički znatno stabilniji.

5. Profilaksa POAF trebala bi biti zajednički vođena od strane interventnog kardiologa (koji postavlja indikaciju za hiruršku revaskularizaciju, bajpas-operaciju, klasificira bolesnike prema riziku i uvodi inicijalni tretman) i kardiologa ili nadležnog interniste (porodičnog doktora) iz primarne zdravstvene zaštite koji mogu uvesti i učvrstiti terapijsku komplijansu za odabranu terapijsku strategiju.

6. Kumulativna incidencija POAF i dalje je prilično visoka, što nalaže iznalaženje boljih profilaktičkih mjera.

Deveti dio (str. 109-117) predstavlja popis korištene literature.

Sastavni dio doktorske disertacije čine i:

Lista skraćenica (str. V-VI), popis slika (str. VII-XI), popis tabela (str. XII-XIII), prilozi: prilog 1. Statistički dodatak (str. XIV-CIII), prilog 2. Odluka etičkog komiteta (str. CIV-CV), prilog 3. Informacija bolesnicima o problemu i pristanak za sudjelovanje u istraživanju (str. CVI-CVII), prilog 4. Uputstvo bolesnicima za upotrebu dodijeljenog terapijskog tretmana (CVIII-CIX), prilog 5. Procedura za provođenje istraživanja (str. CX-CXI), prilog 6. Euroscore (str. CXII), prilog 7. Istraživački protokol (str. CXIII-CIX), biografija autora (str. CXV), prilog 8. Izjava o autorstvu (str. CXVI), prilog 9. Izjava (str. CXVII), prilog 10. Izjava (str. CXVIII), prilog 11. Podaci o autoru odbranjene doktorske disertacije (str. CXIX), prilog 12. Uvjerenje (str. CXX), prilog 13. Originality report – Originalan "Izvještaj zvaničnog aplikativnog softvera" (str. CXXI-CXXII).

IV UVOD I PREGLED LITERATURE

Savremeno liječenje koronarne bolesti srca podrazumijeva pored medikamentognog tretmana, perkutane koronarne intervencije (Percutane coronaire interventione-PCI) bez ili sa implantacijom stenta i hiruršku revaskularizaciju miokarda. Aortokoronarni bypass (Coronary artery bypass grafting-CABG) je operacija na srcu kojom se premošćuje suženje epikardnih koronarnih krvnih sudova. Zbog raširenosti koronarne bolesti CABG je najčešće izvođena hirurška intervencija u svijetu. Pretkomorsko treperenje (Arrhythmia Absoluta, Fibrillatio atriorum-FA, atrijalna fibrilacija-AF), auskultacijom apsolutna disritmija, najčešća je tahikardija odnosno tahidisritmija koja iziskuje liječenje i skoro je svakodnevni klinički problem kardiologa ili ljekara opšte prakse. Dijagnoza atrijalne fibrilacije zahtijeva dokumentaciju srčanog ritma pomoću EKG-a koji pokazuje tipičnu sliku irregularnog ritma, nepravilne RR intervale, različite ili nevidljive P valove, a po prihvaćenoj konvenciji epizoda poremećaja srčanog ritma u trajanju 30 sekundi je dijagnostički relevantna. Na temelju prezentacije, trajanja i spontanog prestanka epizoda atrijalne fibrilacije tradicionalno se razlikuju pet vrsta AF: prva dijagnoza, paroksizmalna (samolimitirajuća, uglavnom prestaje spontano ili uz primjenu lijeka do 7 dana od nastanka sa epizodama varijabilne učestalosti), perzistentna (epizoda atrijalne fibrilacije koja ne prestaje spontano u roku od 7 dana te nalaže ili medikamentnu intervenciju ili elektrokonverziju, uglavnom se javlja kod bolesnika koji su već imali paroksizme atrijalne fibrilacije kao progresija bolesti), dugotrajna-perzistentna (traje do godinu dana, longstanding atrijalna fibrilacija, ali se kod nekih bolesnika može donijeti odluka o eventualnoj konverziji u sinusni ritam) i permanentna ili trajna atrijalna fibrilacija (što je izraz za bolesnike s perzistentnom atrijalnom fibrilacijom za koje se donosi odluka da trajno ostaju u atrijalnoj fibrilaciji, a da se samo trajno kontrolira srčana frekvencija). S druge strane pak, treba imati u vidu i kliničke tipove atrijalne fibrilacije u koje pored postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF) dolaze i: sekundarna atrijalna fibrilacija u sklopu struktturnih bolesti srca (sistolne i dijastolne disfunkcije, dugogodišnje sistemske arterijske hipertenzije sa hipertrofijom lijeve komore i/ili druge strukturne bolesti srca u kojima je atrijalna fibrilacija (AF) čest uzrok hospitalizacije i prediktor lošeg ishoda. Ovde se ubrajaju i: fokalna AF, genetski uvjetovana kao mono ili poligenska atrijalna fibrilacija, atrijalna fibrilacija u atletičara, kao i atrijalna fibrilacija u bolesnika sa bolestima srčanih zalistaka: mitralnom stenozom ili prostetskim srčanim zalistkom. Definicija postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF) data je iz dva aspekta te sadrži elektrofiziološku i kliničku dijagnozu.

Elektrofiziološka definicija/dijagnoza

EKG snimak (1 ili više EKG odvoda) s EKG obilježjima atrijalne fibrilacije u trajanju od najmanje 30 sekundi ili za vrijeme trajanja EKG snimanja (ako je < 30 sekundi).

Klinička definicija/dijagnoza

Klinički značajna (intraoperativna i postoperativna AF) POAF koja zahtijeva liječenje ili antikoagulans i/ili produženje hospitalizacije (klasa I, nivo dokaz C, koncenzus ili mišljenje eksperata i / ili male studije, retrospektivne studije, registri). POAF je česta komplikacija općenito nakon hirurških zahvata, javi se u 5% svih hirurških bolesnika, a znatno se češće javi, i to 12-44% bolesnika nakon pulmonalne i ezofagealne hirurgije. Učestalost postoperativne atrijske fibrilacije (POAF) nakon hirurških zahvata i dalje je nejasna. Osim što je tako čest događaj dimenzija problema ogleda se i u njegovoj asocijaciji sa mortalitetom. POAF povećava smrtnost nakon CABG ≈ 2 puta (OR 1.95, p=0.0007). Kratkoročna i dugoročna smrtnost povezana s novim naletom POAF nakon CABG evaluirana je u sistematskom pregledu i meta-analizi u koju je ušlo 11 studija pa i ranije pomenuta studija autora iz 2004.godine. Rezultati meta-analize izvještavaju o povećanom ukupnom mortalitetu asociranim POAF 2 puta (OR 2.29, 95% CI:1.74–3.01).

Stopa smrtnosti od 30 dana nakon CABG značajno je veća u bolesnika koji razviju POAF u odnosu na bolesnike koji su i dalje u sinusnom ritmu (2.5% vs. 1.5%; p<0.00001). I druge komplikacije su značajno više kod bolesnika sa POAF uključujući moždani udar (2.7% vs. 1.3%, p<0.00001), respiratorne insuficijencije (6.5% vs. 3.4%; p<0.00001), upale (5.2% vs. 2.5%, p<0.00001) i značajno duže hospitalizacije (11 vs. 8.9 dana; p<0.00001). Nema razlike kada je u pitanju infarkt miokarda (3.2% vs. 2.9%, p=0.44). Ovo su rezultati sistematskog pregleda i mata-analize koje su nedavno Kevin Phan i sar. objavili u European Journal of Cardio-thoracic surgery. Za sada nema studija koje bi razlučile da li je sigurnija i pogodnija primjena Amiodarona u profilaktičke svrhe oralnim ili intravenskim putem. Također, još uvijek nije definisan optimalan betablokator kao ni najbolje startno vrijeme (pre-operativno, intra ili posto-perativno) za davanja odabrane preventivne terapije u redukciji neželjene POAF. Zbog zapaženih varijacija u intervenciji, različitih terapijskih režima i pristupa buduća istraživanja zahtjevaju standarde zasnovane na medicinskim dokazima (Evidence based medicine) za efikasan profilaktički režim POAF. Kako bi se odredio idealan profilaktički režim sa Amiodaronom u POAF naglašena je potreba za studijama sa većim uzorkom bolesnika.

Etiologija i faktori rizika za nastanak atrijalne fibrilacije

Faktori rizika udruženi sa pojавom POAF su tradicionalno stratificirani kao preoperativni, perioperativni i postoperativni. Preoperativni: starija dob, hronična opstruktivna bolest pluća (COPD), nizak intenzitet fizičke aktivnosti u godini prije operacije, povećana tjelesna masa (povišen BMI), hipokalemija i hipomagnezemija te bolesnici kojima je prekinuto davanje betablokatora. Perioperativni: perikarditis, povreda atrija tokom operacije, akutno proširenje atrija zbog pritiska i povećanog volumena, neadekvatna miokardna protekcijska tokom trajanja kardiopulmonalnog bapasa, dužina vremena poprečnog klemovanja aorte, hiperadrenergički status (inotropna podrška), hipoksemija (pulmonalne komplikacije), inflamacija (CRP, leukociti, fibrinogen), hipokaliemija, hipomagnezemija.

Postoperativni: prolongirana mehanička ventilacija, postoperativna pneumonija, korištenje intra aortalne balon pumpe, ukupna količina administriranih fluida.

Kliničke manifestacije i dijagnoza

Tokom epizode poremećaja srčanog ritma remeti se organizirana kontrakcija srčanih pretkomora što može dovesti do niza kliničkih situacija koje uključuju prije svega nekontrolisanu srčanu aktivnost, nelagodnu hemodinamsku nestabilnost pad sistemskog krvnog pritiska uslijed gubitka mehaničkog doprinosa atrijalnog punjenja, s tim u vezi je i omaglica pred očima, nesvjestica kao znak centralne hipoperfuzije, zatim srčano popuštanje i tromboembolijske događaje od kojih je najozbiljniji ishemski moždani udar. Anamneza, specifični laboratorijski i kardiološki testovi su dio evaluacije bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Svi bolesnici nisu simptomatični što je scenario asimptomatskog kliničkog toka, kada se atrijalna fibrilacija jedino može prepoznati na osnovu EKG-a. Kod simptomatske forme tipični simptomi atrijalne fibrilacije uključuju osjećaj lutanja srca, ubrzanog rada srca (palpitacije), zamor, otežano disanje, gubitak dah, redukcija disajnog kapaciteta u naporu, pojačano mokrenje. Teški simptomi su dispneja u miru, angina, presinkopa, a rjeđe i sinkopa. Neki od ovih bolesnika imaju embolički događaj, ili pak izvan nastupanja atrijalne fibrilacije, desnostranu srčanu slabost (periferni edemi, povećanje težine i ascites). Tokom epizode atrijalne fibrilacije gubitak organizirane kontrakcije atrija može dovesti do niza kliničkih prezentacija koji uključuju prije svega srčano zatajenje i tromboembolijske cerebrovaskularne događaje, te ishemiju miokarda. Zbog gubitka svršishodne atrijalne kontrakcije uz poremećen hronotropni odgovor kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom mogu se ispoljiti simptomi i znaci akutnog ili progresije hroničnog srčanog zatajenja, iznenadna srčana smrt posebno u bolesnika koji imaju skiven ili manifestni akcesorni snop. Najčešća potencijalna opasnost postoperativne POAF je nastanak tromboembolijskih događaja. Stagnacija krvi

predisponirajući je faktor za stvaranje tromba, osobito u aurikuli lijevog atrija, odakle se mogu tokom atrijalne fibrilacije mobilizirati. Opasnost embolizacije u POAF posebno je izražena prilikom konverzije iregularnog u sinusni ritam. Pored simptoma, POAF se prvenstveno dijagnostikuje EKG-om, gdje se umjesto regularnog ritma verificira iregularna dezorganizovana, haotična, vrlo brza atrijalna aktivnost, te se atriji mogu kontrahovati i brzinom 400-600 kontrakcija u minuti. Atrioventrikularni čvor (AV-čvor) provodi samo manji dio depolarizacijskih valova iz atrija prema ventrikularnom miokardu. Najkraći RR interval odgovara periodu refrakternosti AV-čvora. Neki depolarizacijski valovi uđu u AV čvor ali u njemu postupno gube intenzitet i isčezavaju. Ventrikuli se ne depolariziraju pa u elektrokardiogramu (EKG) izostane ventrikularni depolarizacijski kompleks. S obzirom da tokom atrijalne fibrilacije izostaje organizirana atrijska aktivnost u EKG-u izostaje P-val koji odražava depolarizaciju atrija. U atrijalnoj fibrilaciji normalan P-val je zamjenjen brzo oscilirajućim f-valovima koji su različiti po veličini, obliku i vremenu pojavljivanja, udruženi sa iregularnim brzim odgovorom ventrikula kada atrioventrikularno sprovođenje nije oštećeno. AHA/ACC smjernice za CABG preporučuju kontinuirani elektrokardiografski monitoring za sve bolesnike najmanje 48 sati nakon operacije (Class I). Telemetrijsku sumnju na pojavu POAF treba potvrditi snimanjem 12-kanalnog elektrokardiograma (EKG). Dijagnastička obilježja AF na elektrokardiogramu uključuje gubitak P-valova i prisutnost iregularnog ventrikularnog odgovora. U bolesnika nakon operacije POAF se najčešće verificira i dijagnostikuje tokom kontinuiranog EKG monitoringa, perioperativno i dalje postoperativno u jednici intenzivne njegе i na odjelu. Transtorakalni ehokardiogram treba učiniti u cilju evaluacije veličine desnog i lijevog atrija kao i oba ventrikula. Ehokardiogram može detektovati moguću valvularnu bolest srca, hipertrofiju lijeve komore, perikardijalnu bolest i procijeniti visinu pritiska desne komore. Također, može detektovati trombotske mase u lijevom atriju, a transezofagealna ehokardiografija se preporučuje kao senzitivnija metoda u njihovoј identifikaciji.

Kandidat je u svom istraživanju dao jasnу definiciju i dimenziju problema sa neželjenim konsekvencijama događaja od interesa (primarni događaj) zbog čega je ovo istraživanje i pokrenuto.

Profilaksa postoperativne atrijalne fibrilacije

Iako su trenutne mogućnosti liječenje atrijalne fibrilacije poboljašane: unaprijeđeni vodiči liječenja, poboljašan tretman kontrole ritma, kontrole srčane frekvencije, individualno prilagođena antikoagulantna terapija, poboljšano liječenje pratećih srčanih oboljenja, ipak morbiditet i mortalitet povezani sa POAF i dalje su neprihvatljivo visoki. S obzirom da je POAF najčešća postoperativna komplikacija nakon hirurške revaskularizacije miokarda veliki značaj treba dati profilaksi POAF da bi se smanjio rizik od potencijalnog srčanog popuštanja, moždanog udara, smanjila potreba za antikoagulantnom terapijom u nekim bolesnika, da bi se smanjila dužina trajanja hospitalizacije i u konačnici smanjio mortalitet. Uzimajući u obzir, da je mehanizam nastanka atrijalne fibrilacije u postoperativnom periodu povezan sa multiplim faktorima što uključuje postojeće degenerativne promjene u atrijalnom miokardu, perioperativne uslove koji dovode do abnormalnosti u više elektrofizioloških parametara, oksidativni stres, aktivaciju autonomnog nervnog sistema, postoperativnu upalnu reakciju i edem tkiva, farmakološka profilaksa treba biti usmjerena u smislu da inhibira ili blokira ove mehanizme. Različite farmakološke i nefarmakološke strategije su korištene u profilaksi POAF nakon CABG. Efikasnost betablokatora, amiodarona, sotalola, magnezijuma i atrijalnog pejsinga je procijenjena u nekoliko randomiziranih i nerandomiziranih kliničkih studija. Mnoge dosadašnje studije pokazale su pozitivan efekat sa različitim antiaritmijskim (betablokator, amiodaron, Ca-blokator) i nearitmijskim lijekovima (glucose-insulin-

potassium, statinima, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, kortikosteroidima, N-acetylcystein, ARB-blokatorima te ACI kao upstream terapijom). Do sada je izdato nekoliko izdanja praktičnih vodiča za prevenciju POAF. U bolesnika podvrgnutih CABG koji uključuju: ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS iz 2016.godine, American College of Chest Physicians (ACCP POAF Guidelines 2005), American College of Cardiology (ACC)/American Hearth Association (AHA)/European Society of Cardiology (ESC) 2006 POAF Guidelines, the ACC/AHA 2004 Coronary Artery Bypass Graft Surgery (CABG) Guidelines, i European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2006 POAF Guidelines, Cochrane sistematski pregledi intervencija za sprječavanje POAF kod bolesnika podvrgnutih CABG. Pomenuti vodiči su konzistentni i oni naglašeno preporučuju upotrebu betablokatora u redukciji incidence POAF. Vodiči preporučuju da Amiodaron može biti dat kao alternativa ili dodatak betablokatorima u bolesnika sa visokim rizikom za nastanak POAF. Samo European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) podupire upotrebu magnezijuma kao dodatak drugim strategijama u redukciji POAF. Da bi se na neki način prevenirale fluktuacije u autonomnom sistemu u farmakološkoj profilaksi POAF su vrlo bitni i najčešće korišteni betablokatori, Amiodaron i Sotalol, a manje atrijalni pejsing koji se u najvećem broju slučajeva i ne preporučuje. Trenutni vodiči preporučuju betablokatore kao prvu liniju prevencije POAF nakon CABG ukoliko nisu kontraindicirani, a druga linija profilakse je Amiodaron.

Hipoteza je formulisana u skladu sa problemom istraživanja te postavljenim ciljem i kao takva sadrži jasno definisanu radnu i nultu hipotezu.

Radna hipoteza

Preoperativna kombinovana terapija Bisoprolol+Amiodaron ili Bisoprolol+Rosuvastatin je efikasnija od monoterapije Bisoprololom u profilaksi postoperativne atrijalne fibrilacije.

Nulta hipoteza

Preoperativna kombinovana terapija Bisoprolol+Amiodaron ili Bisoprolol+Rosuvastatin nije efikasnija od monoterapije Bisoprololom u profilaksi postoperativne atrijalne fibrilacije.

Cilj

Utvrđiti da li je, preoperativna kombinovana terapija: Betablokator + Amiodaron te Betablokator + Rosuvastatin, efikasnija u profilaksi postoperativne atrijalne fibrilacije, od monoterapije betablokatorom, nakon hirurške revaskularizacije miokarda.

Pregledom literature dat je koncizan uvid i šire predstavljanje teme disertacije. U izvještajima objavljenih u posljednjih 20 godina zapažamo da je čestalost postoperativne atrijalne fibrilacije i dalje visok. Prijavljene incidence su varijabilne i u rasponu od 10 - 65%. Ovaj raspon je veoma širok jer studije koje ispituju POAF nakon koronarne hirurgije (CABG) razlikuju se u osnovnim karakteristikama pacijenata, vrsti operacije, metodama otkrivanja i definicijama POAF. Procjenjuje se da je incidenca POAF nakon kardijalne hirurgije 15-45%, a povećava se na oko 50% nakon kombinirane operacije (CABG + valvularna hirurgija). Očekuje se da će incidenca rasti u budućnosti, jer je i populacija koja se usmjerava za kardijalnu hirurgiju sve starija, a učestalost atrijalne fibrilacije povezana je sa starosnom dobi. POAF je jedna je od najčešćih prolaznih komplikacija nakon hirurške ravaskularizacije miokarda. Da je POAF perzistentan problem i da je skroman napredak učinjen u razumjevanju, predviđanju i smanjenju ove pojave liječenjem, dobro ilustruju i iskustva u praćenju POAF u jednoj instituciji u periodu praćenja od 20 godina (od 1986 do 2005 godine). U retrospektivnoj studiji (analiza operativnih postupaka i postoperativnih komplikacija), koji su objavili autori Shen i sar. incidenca POAF 20 godina nije bila ispod 23% kod bolesnika nakon koronarne hirurgije odnosno 25% kod svih bolesnika koji su usmjereni na kardijalnu hirurgiju.

Literatura (citrirana)

- 1.Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. Vol. 29, Texas Heart Institute journal from the Texas Heart Institute of St Lukes Episcopal Hospital Texas Childrens Hospital. 2002. p. 164–71.
- 2.Jones EL, Weintraub WS, Craver JM, Guyton RA, Cohen CL. Coronary bypass surgery: is the operation different today? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:108–15.
- 3.Miodrag O, Vladimir K, Branko B. *Kardiologija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. 812 p.
- 4.Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Vol. 18, *Europace*. 2016.
- 5.Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen K a, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(11):e101–98.
- 6.January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014 Dec 2;130(23):e199–267.
- 7.Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27(8):949–53.
- 8.Suresh G Nair. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2010;13:3.
- 9.Alqahtani A a R. Atrial fibrillation post cardiac surgery trends toward management. *Heart Views.* 2010;11(2):57–63.
- 10.Omae T, Kanmura Y. Management of postoperative atrial fibrillation. Vol. 26, *Journal of Anesthesia.* 2012. p. 429–37.
- 11.Omae T, Kanmura Y. Management of postoperative atrial fibrillation. *J Anesth.* 2012;26(3):429–37.
- 12.Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Trohman RG. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2005;143:326–7.
- 13.Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ, Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(2):559–70.
- 14.Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee V-V, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 3;43(5):742–8.
- 15.Kaw R, Hernandez A V, Masood I, Gillinov a M, Saliba W, Blackstone EH. Short-and long-term mortality associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(5):1305–12.
- 16.Phan K, Ha HSK, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2015 Dec 1;48(6):817–24.
- 17.Patel D, Gillinov MA, Natale A. Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: Where are we now? *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8:281–91.
- 18.Reynolds MR, Essebag V, Zimetbaum P, Cohen DJ. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:628–33.

- 19.Arranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation.* 1996;94:390–7.
- 20.Rostagno C. Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Surgical Revascularization: An Update on Pharmacologic Prophylaxis. Vol. 10, *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2012. p. 325–38.
- 21.Echahidi N, Pibarot P, O’Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:793–801.
- 22.Koniari I, Apostolakis E, Rogkakou C, Baikoussis NG, Dougenis D. Pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:121.
- 23.Haan CK, Geraci SA. Role of amiodarone in reducing atrial fibrillation after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(5):1665–9.
- 24.Maesens B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Eur Eur pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work groups Card pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2012;14:159–74.
- 25.Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, Danis L, Gong X-Q, Shao Q, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2006;354:2677–88.
- 26.Tsai C-T, Lai L-P, Hwang J-J, Lin J-L, Chiang F-T. Molecular genetics of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:241–50.
- 27.Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni A Pietro, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:16–17.
- 28.Adam O, Frost G, Custodis F, Sussman MA, Schäfers H-J, Böhm M, et al. Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:359–67.
- 29.Mostafa A, El-Haddad MA, Shenoy M, Tuliani T. Atrial fibrillation post cardiac bypass surgery. *Avicenna J Med.* 2012 Jan;2(3):65–70.
- 30.Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar;57(11).
- 31.Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JGT, Ramakrishna H, Patel PA, Weiss SJ, et al. Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: Clinical Update on Mechanisms and Prophylactic Strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Jun;29(3):806–16.
- 32.Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1012–9.
- 33.Haghjoo M, Basiri H, Salek M, Sadr-Ameli MA, Kargar F, Raissi K, et al. Predictors of Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8:94–101.
- 34.Bradley D, Creswell LL, Hogue CW, Epstein AE, Prystowsky EN, Daoud EG. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest.* 2005;128:56S–60S.
- 35.Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. In: Whitlock RP, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. CD003611.
- 36.Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef S, Comm EAG. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Am J Cardiol.* 2006;30:20D–24D.

- 37.Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. Cochrane database Syst Rev Online. 2013;CD003611.pub3.
- 38.Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;14(3):15-93.
- 39.Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135:1061-73.
- 40.Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Jama J Am Med Assoc.* 2004;291:1720-9.
- 41.Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, et al. Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Predictors, Outcomes, and Resource Utilization. *JAMA.* 1996;276:300-6.
- 42.Haghjoo M, Saravi M, Hashemi MJ, Hosseini S, Givtaj N, Ghafarinejad MH, et al. Optimal beta-blocker for prevention of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery: carvedilol versus metoprolol. *Hear Rhythm Off J Hear Rhythm Soc.* 2007;4:1170-4.
- 43.Acikel S, Bozbas H, Gultekin B, Aydinalp A, Saritas B, Bal U, et al. Comparison of the efficacy of metoprolol and carvedilol for preventing atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Int J Cardiol.* 2008;126:108-13.
- 44.Haghjoo M, Saravi M, Hashemi MJ, Hosseini S, Givtaj N, Ghafarinejad MH, et al. Optimal β-blocker for prevention of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery: Carvedilol versus metoprolol. *Hear Rhyth.* 2007 Sep;4(9):1170-4.
- 45.Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation.* 2002;106:75-80.
- 46.Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006;27:2846-57.
- 47.Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS, Ginger TT, Sleik K, Yusuf SS. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. Cochrane database Syst Rev Online. 2004;106:CD003611.
- 48.Jideus L. Tachyarrhythmias and triggering factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1064-9.
- 49.Davis EM, Packard KA, Hilleman DE. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy.* 2010;30:749, 274e-318e.
- 50.Giri S, White CM, Dunn AB, Felton K, Freeman-Bosco L, Reddy P, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Ital Hear J Suppl Off J Ital Fed Cardiol.* 2001;2:830-6.
- 51.Auer J, Weber T, Berent R, Eber B. Atrial fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventative strategies. *Eur Heart J.* 2004;30:410-25.
- 52.Baker WL, White CM. Post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: a review of preventive strategies. *Ann Pharmacother.* 2007;41:587-98.
- 53.Wasmer K, Eckardt L. Management of atrial fibrillation around the world: a comparison of current ACCF/AHA/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Eur Eur pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work groups Card pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2011;13:1368-74.
- 54.Curtis AB. Update on the clinical management of atrial fibrillation: guidelines and beyond. *Postgrad Med.* 2011;123:7-20.

- 55.Haitsma DB, De Groot NMS, Jordaens L. Antiarrhythmic drugs management in patients with atrial fibrillation: the new guidelines. *Minerva Cardioangiologica*. 2011;59:18–95.
- 56.Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J Off J Japanese Circ Soc*. 2011;52:103–6.
- 57.James PR, Barrera Groba C. Intravenous amiodarone in intensive care: time for a reappraisal? Vol. 26, *Intensive Care Medicine*. 2000. p. 1433.
- 58.Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28:125–36.
- 59.Moro C, Hernández-Madrid A, Matía R. Non-antiarrhythmic drugs to prevent atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;1:516–8.
- 60.Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997 Nov 18;96(10):3542–8.
- 61.Hadi HA, Mahmeed W Al, Suwaidi J Al, Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(3):533–51.
- 62.Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, et al. Statin therapy interacts with cytomegalovirus seropositivity and high C-reactive protein in reducing mortality among patients with angiographically significant coronary disease. *Circulation*. 2003;107:258–63.
- 63.Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, Reginelli J, Schneider JP, Topol EJ, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. Vol. 107, *Circulation*. 2003.
- 64.Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, Ambrosio D, Covino E, et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing. *Contin Med Educ*. 2006;3:1455–61.
- 65.Liakopoulos OJ, Choi Y-H, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(3):678–686.e1.
- 66.Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di SG. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2004;110:674–8.
- 67.Wang C-Y, Liu P-Y, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med*. 2008;14(1):37–44.
- 68.Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Agrò F, et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):660–7.
- 69.Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation—Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006;48(4):854–906. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510970601816X>
- 70.January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2014 [cited 2017 May 21];130(23). Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/130/23/e199>
- 71.Solomon AJ, Greenberg MD, Kilborn MJ, Katz NM. Amiodarone versus a beta-blocker to prevent atrial fibrillation after cardiovascular surgery. Vol. 142, *American Heart Journal*. 2001.

- 72.Acock AC. A Gentle Introduction to Stata, Fifth Edition. Fifth. Texas: Stata Press; 2016. 546 p.
- 73.Erić-Marinković J, Dotlić R, Janošević S, Kocev N, Gajić M, Ille T, et al. Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2001. (Libri medicorum).
- 74.Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291(14):1720–9.
- 75.World Health Organisation. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization. 1992.
- 76.Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1:219–27.
- 77.Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1:219–27.
- 78.Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauduchau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 1999;16(9–13).
- 79.University of Birmingham Centre for Cardiovascular Sciences UK. Gregory Y H Lip [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 29]. Available from: <http://www.birmingham.ac.uk/staff/profiles/cardiovascular-sciences/Lip-Gregory.aspx>
- 80.Petz B, Kolesarić V, Ivanec D. Petzova statistika: osnovne statističke metode za nematematičare. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2012.
- 81.Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
- 82.Fajgelj S. Metode istraživanja ponašanja. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju; 2007.
- 83.Kleinbaum DGD, Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text, Third Edition (Statistics for Biology and Health). *Biometrical Journal*. 2011. 715 p.
- 84.Tenjovic L. Mala reforma u statističkoj analizi podataka u psihologiji: malo p nije dovoljno, potrebna je i veličina efekta. 2011;4(4):317–33.
- 85.Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen*. 2012;141(1):2–18.
- 86.Gerhan D. Statistical significance - How it signifies in statistics reference. *Ref User Serv Q*. 2001;40:361–74.
- 87.Ellis PD. Effect sizes and the interpretation of research results in international business. *J Int Bus Stud*. 2010;41(9):1581–8.
- 88.Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, et al. Vernakalant Hydrochloride for the Rapid Conversion of Atrial Fibrillation After Cardiac SurgeryCLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2(6).
- 89.Camm JA. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. 2012;
- 90.Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38).
- 91.Silva RG da, Lima GG de, Guerra N, Bigolin AV, Petersen LC. Risk index proposal to predict atrial fibrillation after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 25(2).
- 92.Bert AA, Reinert SE, Singh AK. A β-blocker, not magnesium, is effective prophylaxis for atrial tachyarrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001 Apr;15(2):204–9.
- 93.Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: Efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern

- era: A meta-analysis of latest randomized controlled trials. Vol. 18, Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2013.
94. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. Timing and Route of Amiodarone for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Network Regression Meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013 Aug;36(8):107–23.
 95. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016 May 5;374(18):1744–53.
 96. Cook RC, Yamashita MH, Kearns M, Ramanathan K, Gin K, Humphries KH. Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2013 Feb;95(2):533–41.
 97. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, et al. Colchicine for Prevention of Postpericardiotomy Syndrome and Postoperative Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2014 Sep 10;312(10):1016.
 98. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Feb;25(1):156–65.
 99. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Can J Cardiol*. 2012 Mar;28(2):125–36.
 100. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec;64(21):e1–76.
 101. Imren Y, Benson AA, Zor H, Tasoglu I, Ereren E, Sinci V, et al. Preoperative beta-blocker use reduces atrial fibrillation in off-pump coronary bypass surgery. *ANZ J Surg*. 2007;77(6):429–32.
 102. Maras D, Bosković SD, Popović Z, Nesković AN, Kovacević S, Otasević P, et al. Single-day loading dose of oral amiodarone for the prevention of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Vol. 141, *American Heart Journal*. 2001.
 103. Solomon AJ, Greenberg MD, Kilborn MJ, Katz NM. Amiodarone versus a β-blocker to prevent atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Am Heart J*. 2001 Nov;142(5).
 104. Lee S-H, Chang C-M, Lu M-J, Lee R-J, Cheng J-J, Hung C-R, et al. Intravenous amiodarone for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2000 Jul;70(1):157–61.
 105. Budeus M, Hennersdorf M, Perings S, Röhlen S, Schnitzler S, Felix O, et al. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation of high-risk patients after coronary bypass grafting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized study. *Eur Heart J*. 2006 Jun 7;27(13):1584–91.
 106. Zebis LR, Christensen TD, Thomsen HF, Mikkelsen MM, Folkersen L, Sørensen HT, et al. Practical regimen for amiodarone use in preventing postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(4):1326–31.
 107. Obrenovic-Kircanski B, Orbovic B, Vranes M, Parapid B, Kovacevic-Kostic N, Velinovic M, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: Possibilities of prevention. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140(7–8):521–7.
 108. Beaulieu Y, Denault AY, Couture P, Roy D, Talajic M, O'Meara E, et al. Perioperative intravenous amiodarone does not reduce the burden of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac valvular surgery. *Anesthesiology*. 2010;112(1):128–37.
 109. Zeinah M, Elghanam M, Benedetto U. Which beta-blocker should be used for the prevention of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery? A multi-treatment benefit-risk meta-analysis. *Egypt Hear J*. 2016 Jun;68(2):89–96.

- 110.Halonen J, Loponen P, Järvinen O, Karjalainen J, Parviaisen I, Halonen P, et al. Metoprolol versus amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(11):703–9.
- 111.Tokmakoglu H, Kandemir O, Gunaydin S, Catav Z, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Amiodarone versus digoxin and metoprolol combination for the prevention of postcoronary bypass atrial fibrillation. Vol. 21, European journal of cardiothoracic surgery official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery. 2002.
- 112.Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng C-K, et al. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2004 Apr;147(4):636–43.
- 113.Halonen J, Hakala T, Auvinen T, Karjalainen J, Turpeinen A, Uusaro A, et al. Intravenous Administration of Metoprolol Is More Effective Than Oral Administration in the Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Circulation.* 2006 Jul 4;114.
- 114.McMurray J, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(4).
- 115.Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002 Oct 22;106(17):2194–9.
- 116.Sleilaty G, Madi-Jebara S, Yazigi A, Haddad F, Hayeck G, Rassi I El, et al. Postoperative oral amiodarone versus oral bisoprolol as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: A prospective randomized trial. *Int J Cardiol.* 2008 Oct 2;137(2):116–22.
- 117.Sezai A, Minami K, Nakai T, Hata M, Yoshitake I, Wakui S, et al. Landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: New evidence from the PASCAL trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jun;14(6):14–87.
- 118.Lanza LA, Visbal AI, DeValeria PA, Zinsmeister AR, Diehl NN, Trastek VF. Low-dose oral amiodarone prophylaxis reduces atrial fibrillation after pulmonary resection. Vol. 75, The Annals of Thoracic Surgery. 2003.
- 119.Saltman AE. Is it time to choose amiodarone for postoperative atrial fibrillation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1202–3.
- 120.Yagdi T, Nalbantgil S, Ayik F, Apaydin A, Islamoglu F, Posacioglu H, et al. Amiodarone reduces the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1420–5.
- 121.DiDomenico RJ. Pharmacologic strategies for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):728–40.
- 122.Mitchell LB, Exner D V, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ, et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. *Jama J Am Med Assoc.* 2005;294:3093–100.
- 123.Riber LP. Atrial Fibrillation Predicts Worse Long Time Prognosis after CABG—A 6-Year Survival Analysis. *Open J Thorac Surg.* 2012;2:18–22.
- 124.Alcalde RV, Guaragna JC, Bodanese LC, Castro I, Sussenbach E, Noer R, et al. High dose of amiodarone in a short-term period reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation and atrial flutter. *Arq Bras Cardiol.* 2006 Sep;87(3):236–40.
- 125.Alves RJ, Geovanini GR, Brito G de, Miguel GAS, Glauser VA, Nakiri K. Prevention of atrial fibrillation with moderate doses of amiodarone in the postoperative period of cardiac surgery is safe and effective in patients with high risk for developing this arrhythmia. *Arq Bras Cardiol.* 2007 Jul;89(1):22–7.

- 126.Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) Study. *Circulation.* 2006 Oct 3;114(14):1455–61.
- 127.Giri S, White CM, Dunn AB, Felton K, Freeman-Bosco L, Reddy P, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9259):830–6.
- 128.Lewicki M, Ng I, Schneider AG. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for preventing acute kidney injury after surgical procedures requiring cardiac bypass. In: Lewicki M, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.

Doprinos teze u rješavanju izučavanog predmeta

Doktorska disertacija kandidata Enesa Osmanovića za predmet istraživanja ima jednu izuzetno aktualnu problematiku specifičnog karaktera koja se odnosi na novonastali pretkomorni poremećaj srčanog ritma u ranom postoperativnom periodu sa mogućim ozbiljnim konsekvcama. Doprinos izučavane teme je prije svega praktična jer se na postoperativnu atrijalnu fibrilaciju (POAF), zbog njene visoke incidence i ozbiljnih konsekvenca, skreće pažnja već u preoperativnom periodu za profilaktičko djelovanje. Bolesnici koji se usmjeravaju na elektivnu kardijalnu hirurgiju, uz korištenja prediktivnog bodovnog skora (nomogram predikcije), lako se klasificiraju na mali-srednji-veliki rizik. Nakon adekvatne procjene rizika moguće je provesti mjere obavezne profilakse za sve bolesnike iz umjerenog i visokog rizika prema važećim smjernicama, a u slučaju preoperativnog režima istaknut je poseban značaj na provjeri terapijske komplijanse odabrane strategije.

Naučni i pragmatični doprinos disertacije

Kombinovana terapija BB+Amiodaron značajno redukuje incidencu POAF u populaciji bolesnika umjerenog rizika podvrgnutih bajpas operaciji. Profilaktička kombinacija BB+Amidaron ujedno je smanjila i "rano" pojavljivanje atrijalne fibrilacije, a "peak incidence" uspješno je pomjeren sa drugog na treći postoperativni dan, kada je operisani bolesnik klinički znatno stabilniji. Naučni doprinos je jasno uočljiv i u boljem razumijevanju problema postoperativne atrijalne fibrilacije (POAF) nakon hirurške revaskularizacije miokarda (CABG). Jednostavno postavljanje dijagnoze (EKG) i proširena znanja o mogućim konsekvcama daju pragmatičan doprinos, prije svega u provođenju blagovremene farmakološke profilakse, a onda i u intenzivnoj terapiji postoperativne atrijalne fibrilacije, kako bi se održao ili ponovo uspostavio normalan sinusni ritam srca, izbjegle moguće nepoželjne konsekvence, kod upravo operisanog, izrazito vulnerabilnog bolesnika, a sve u cilju što bržeg i sigurnijeg oporavka, bez komplikacija, u ovoj iznimno značajnoj fazi kompletnog liječenja srčanog bolesnika.

V MATERIJAL I METOD RADA

Studija je događajem uvjetovano kliničko ispitivanje farmakološke profilakse u kojem je primarni događaj POAF, a u svrhu redukcije rizika od postoperativnih, potencijalno opasnih, komplikacija asocirane pretkomornim poremećajem srčanog ritma. U ispitivanje su uključeni samo stabilni koronarni srčani bolesnici, oba spola u dobi preko 40 godina, a koji su ranije usmjereni za elektivnu, izoliranu hiruršku revaskularizaciju miokarda (CABG). Mjesto izvođenja studije Specijalna bolnica "Centar za srce BH" Tuzla.

Kratak uvid u metode istraživanja

Implementacija

Studija je produkt timskog rada medicinskog osoblja Centra za srce, predstavljena je stručnom kolegiju bolnice, a nakon rasprave je dobijena saglasnost generalnog direktora i odobrena od nezavisnog Institucionalnog Etičkog komiteta. Svi ljekari, farmaceut i medicinari koji su sudjelovali u liječenju dio su istraživačkog tima i ranije su bili upoznati sa ciljevima i protokolom studije. Uključivanje bolesnika u studiju vršeno je nakon datog usmenog obrazloženja i date pisane informacije o temi i ciljevima istraživanja. Pri tome je naglašeno potpuno dobrovoljno učešće te da će rezultati biti upotrijebljeni samo u naučne svrhe. Potom se potpisivao "Informirani pristanak" (Informed Consent) što je fundamentalni princip za sve ispitnike koji sudjeluju u naučnim istraživanjima. Ovo istraživanje nije imalo nikakav rizik osim uobičajenog svakodnevnog rizika.

Kriteriji uključenja:

- Potpisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju;
- Muškarci i žene u dobi preko 40 godina;
- Prisutnost signifikantne koronarne bolesti srca sa indikacijom za elektivnu hiruršku revaskularizaciju miokarda (CABG) kao najpovoljniji modalitet daljeg liječenja;
- Odsutnost teže valvularne bolesti koja bi bila indikovana za hirurško liječenje;
- Normalni sinusni srčani ritam preoperativno.

Kriteriji isključenja:

- Bolesnici koji imaju valvularnu bolest ili kombinovanu koronarnu i valvularnu bolest srca su bolesnici iz visokog rizika za postoperativnu atrijalnu fibrilaciju (POAF) ne ulaze u osnovni skup. Signifikantna valvularna bolest je teška aortna stenoza ili aortna regurgitacija, teška mitralna stenoza ili mitralna regurgitacija, teška trikuspidalna insuficijencija ili trikuspidalna stenoza, teška pulmonalna stenoza ili pulmonalna insuficijencija, kod kojih je potrebno hirurški intervenirati.
- bolesnici sa klinički nestabilnom koronarnom bolesti koji su zahtjevali urgentno operativno liječenje
- ranije učinjena hirurška revaskularizacija ili PCI
- ataka atrijalne fibrilacije preoperativno
- bolesnici koji imaju preosjetljivost ili kontraindikacije za 1 od bilo koja 3 studijska lijeka.
- bradikardija <50/min, AV blok II i III stepena,
- disfunkcija štitaste žlezde (laboratorijski dokazan hiper ili hipotireoidizam),
- poremećaj funkcije jetre (3x povišen nivo AST, ALT od referentne vrijednosti),
- potvrđena fibroza pluća,
- bronhijalna astma (BB),
- podatak o ranjoj rabdomiolizi prilikom primjene statina,
- bubrežna insuficijencija teškog stepena (Glomerular filtration rate GFR<30mL/min.).

Mjere ishoda:

- Primarna krajnja tačka: postoperativna atrijalna fibrilacija (POAF) potvrđena od strane nezavisna 3 kardiologa.
- postoperativna atrijalna fibrilacija (POAF) je definirana kao EKG snimak električne aktivnosti srca sa obilježjima atrijalne fibrilacije (AF) u trajanju od najmanje 30 sekundi

ili za vrijeme trajanja EKG snimanja (ako je < 30 sekundi) [69] [43][70], bilo da se radi o pojavi samo jedne ili više epizoda atrijalne fibrilacije i bez obzira da li je bila simptomatska ili ne. Detekcija poremećaja ritma (POAF) vršena je kontinuiranom EKG telemetrijom i dodatnim EKG snimanjem u slučaju pojave atrijalne fibrilacije. Redovno su uzeta dva EKG u toku dana, 08h. i 20h.

•Sekundarna: dužina boravka u IUC i dužina hospitalizacije.

Veličina uzorka (Sample size calculation)

Analizom snage statističkog testa (Power analysis), koja se odnosi na vjerojatnost da će istraživač naći značajan rezultat (učinak) u uzorku ako takav učinak postoji u ciljnoj populaciji, određena je minimalno potrebna veličina uzorka koja je zbog mogućeg gubitka u praćenju uvećana za 10%, za precizan i pouzdan statistički zaključak. Provedenom analizom minimalno potrebna veličina uzorka za jednu grupu je 80 bolesnika, odnosno, maksimalno 87 za jednu grupu.

Procjena veličine uzorka - proporcija dva uzorka (Likelihood-ratio test).

Estimated sample sizes for a two-sample proportions test (procjena za amiodaron)

Likelihood-ratio test, Ho: $p_2 = p_1$ versus Ha: $p_2 \neq p_1$

Study parameters:

alpha	= 0.0500	power	= 0.8000	delta	= - 1.1900	(difference)
p1	= 0.3500					
p2	= 0.1600	Estimated sample sizes: N=162.1426 N per group = 81.0713				

Ukupno za tri grupe bilo je potrebno 242, odnosno maksimalno 261 bolesnik. U analizi veličine uzorka, korišten test proporcija dva uzorka, procjenjeno da će grupa na Amiodaronu dostignuti događaj od interesa oko 16% bolesnika, a da će grupa sa monoterapijom betablokatorom dosegnuti primarnu mjeru ishoda oko 35%, što uz statističku pogrešku Type I (error alpha 5%) i statističku pogrešku Type II (error – beta 20%) daje procjenu veličine uzorka, potrebne da dokaže biološki značajnu razliku u mjeri ishoda, kod ukupno 242 bolesnika (N per group=81).

Estimated sample sizes for a two-sample proportions test (procjena za Atorvastatin Armida-3 trial)

Likelihood-ratio test, Ho: $p_2 = p_1$ versus Ha: $p_2 \neq p_1$

Study parameters:

alpha	= 0.0500	power	= 0.8000	delta	= - 0.2200	(difference)
p1	= 0.570					
p2	= 0.350	Estimated sample sizes: N=159.7701 N per group=79.8851				

Randomizacija

Način randomizacije je blok-permutacija. U ovoj shemi bolesnici su grupisani u nekoliko blokova iste veličine u odnosu na hronološku komponentu (redoslijed njihovog dolaska i uključivanja u studiju). Generatorom slučajnih brojeva za 300 bolesnika, veličina bloka 6 i predviđena tri tretmana, dobijena je randomizacijska lista za uvođenje terapije koja je potom predata magistri farmacije (Mr. Ph. - apotekar), odgovorna za pakovanje i izdavanje terapijskog tretmana po randomizacijskoj listi. Urađen je "screening" ukupno 266 bolesnika, 26 nije bilo prihvatljivo za studiju: 7 ih je imalo prethodnu AF, 8 bradikardiju, 4 sa disfunkcijom štitnjače, 2 sa oslabljenom funkcijom bubrega, a 5 bolesnika je odbilo sudjelovanje prije randomizacije. U istraživanje je randomizovano 240 bolesnika koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje. Kohortu istraživanja činili su bolesnici sa umjerenim rizikom. Za identifikaciju i selekciju bolesnika korišten je bodovni skor iz indeksnog modela, a koji vjerovatnoču primarnog događaja (POAF) stratificira u tri kategorije: mali rizik totalni skor <14 bodova, umjeren rizik ima totalni bodovni skor od 14-31 bod i visokog rizik su bolesnici sa totalnim skorom >31 boda. Nakon randomizacije

svi bolesnici su ušli u kontinuirano praćenje i svi su bili operisani (CABG). Utvrđene su bazalne karakteristike bolesnika uključenih u studiju i to: dob, spol, index tjelesne mase (body mass index BMI), prisutnost faktora rizika koji bi mogli dovesti do bolesti kardiovaskularnog sistema kao što su: pušački status, upotreba alkohola, hipertenzija, hiperlipidemija, fizička inaktivnost, pozitivna familijarna anamneza za kardiovaskularne bolesti. Prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB/ICD-10 iz 1992.godine registrovano je prisustvo komorbiditeta: hipertenziju ($TA > 140/90 \text{ mmHg}$ i/ili primjena antihipertenzivnih lijekova), stari ili novi infarkt miokarda, dokumentovan cerebrovaskularna (CVI) i periferna vaskularna bolest (PAD), šećernu bolest (DM), hroničnu opstruktivnu bolest pluća (COPD), plućnu emboliju (PE), hroničnu bubrežnu bolest (HBI). Zabilježen je tip koronarne bolesti (jednosudovna, dvosudovna, trosudovna te broj ugrađenih graftova. Složenost bolesti koronarnih arterija procjenjena je SYNTAX scorom. U kliničkoj praksi to je već standardizirani angiografski alat za opisivanje karakteristika lezija koronarnih arterija, kao i alat za izračunavanje score-a kojim se definiše stepen kompleksnosti lezija koronarnih arterija. SYNTAX (sinergija PCI, TAXus-a i operacije, prema engl.SYNergy between PCI with TAXus and surgery), je bodovna kalkulacija koji se temelji na anatomiji tj. vizualnom tumačenju koronarnog angiograma koji obuhvata objektivne podatke iz kvantitativne angiografije krvnih žila. Sve lezija s dijametrom stenoze $\geq 50\%$ u koronarnim arterijama $\geq 1.5 \text{ mm}$ bile su bodovane. Lezija može uključivati ≥ 1 bolesnog segmenta, stoga ako su serijske stenoze bile razdvojene za manje od 3 referentna promjera arterije tretirane su kao jedna lezija, dok su stenoze na većoj udaljenosti jedna od druge (duže od 3 referentna promjera) smatrane kao zasebne lezije. SYNTAX score kalkulator koji je upotrijebljen nalazi se na web stranici <http://www.syntaxscore.com>. Na osnovu vrijednosti score-a, bolesnici su klasificirani u kategorije: nizak SYNTAX score: < 21 ; srednji SYNTAX score: 22-32; visok SYNTAX score: ≥ 33 . Srednji i visoki SYNTAX scor-e povezani su sa povišenim rizikom nastanka negativnih kardijalnih i cerebrovaskularnih dešavanja. Preoperativno je urađen EuroSCORE (the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation additive risk stratification model) za svakog pacijenta i to: EuroSCORE od 1-2 označava nizak operativni rizik, EuroSCORE od 2-5 srednji operativni rizik, a preko 5 visok operativni rizik. Preoperativno svim bolesnicima su urađeni osnovni laboratorijski nalazi: KKS, ŠUK, CRP, fibrinogen, krvna grupa, izmjerena krvni pritisak, srčana frekvencija, elektrokardiogram (EKG) te dopler ehokardiografija na aparatu Acuson CV-70 sondom 2.5 – 3.5 MHz i to u M i 2D modu. Preoperativno naznačen medikamentozni tretman i tip operativne tehnike Off ili On pump. Perioperativno notirano: "cross-clamping" vrijeme, vrsta kardioplegije, trajanje CPB, inotropna podrška. Postoperativno u prva 24 h. nakon CABG bolesnici su monitorirani u jedinici Intenzivne njegе (ICU) kao i na odjelu kardiologije gdje se može odmah i uočiti eventualna pojava POAF (primarni događaj) te se EKG-om odmah snimi i na taj način dokumentuje tačno vrijeme pojave POAF, a potom zbrajanjem vremena svih ataka i ukupna dužina trajanja atrijalne fibrilacije. Notiran je ukupan broj ataka kao i način njene konverzije. Za konverziju novonastale POAF proveden je uobičajen način medikamentozne konverzije: bolus amp. Amiodarona i.v. 5-7 mg/kg kroz 30-60 minuta, a potom 1.2-1.8 g/24h. kontinuirana i.v. infuzija Amiodaronom 1.050 mg. (7 ampula) Amiodarona/250 ml. 5% Glucosae kontinuirano 21 ml/h. do konverzije u sinusni ritam i ciljne frekvencije 60/min. Ukoliko POAF traje duže od 48h. uvodila se i peroralna antikoagulantna terapija uz korekciju doze do postizanja ciljnog INR 2-3. Pored infuzije Amiodarona uvodi se peroralna terapija Amiodaronom i to 3 x 200 mg. tbl. Amiodarona sa postepenom redukcijom doze Amiodarona od 200 mg. dnevno do mjesec dana tj. do prve reevaluacije srčanog ritma nakon otpusta. Također su zabilježeni i eventualni postoperativni faktori rizika za razvoj POAF kao: stimulacija atrija, perikardijalna efuzija, razina K, Mg, ABS, izmjerena tjelesna temperatura, količina primljene tekućine (bilans tečnosti).

Statistička obrada podataka

S obzirom na činjenicu da se na jedno istraživačko pitanje može odgovoriti različitim metodološkim i statističkim putanjama, u slučaju ove disertacije analitički izbor je sasvim primjeren. U ovom dijelu kandidat je koristio Altmanov detaljan vodič za izbor i izvještavanje o statističkim metodama, SAMPL (Statistical Analyses and Methods in the Published Literature). <http://equator-network.org/wp-content/uploads/2013/03/SAMPL.pdf>. Statistička analiza podataka urađena je u aplikativnom softveru "STATA®" IC version 15" (Single-user Stata perpetual license to:Enes Osmanovic). U ovom dijelu iznešen je plan analize podataka - statističke metode koje kandidat koristi i sa kojim ciljem i nivo vjerovatnoće ispod kojeg se razlika/povezanost ne smatra statistički značajnom. U redoslijedu navođenja prvo su uključene preliminarne analize, potom primarne i na kraju - dodatne analize.

Preliminarne analize obuhvatile su sve statističke procedure koje su upotrijebljene da bi se modifikovali sirovi podaci prije njihove analize (transformacije kontinuiranih varijabli kako bi se njihova raspodjela približila normalnoj, kreirane su nove varijable korišćenjem originalnih ili pretvaranjem kvantitativnih u kategoriske varijable). Primarne analize uključile su identifikaciju i metodu opisa svake varijable u istraživanju, navedena je najmanja značajna razlika koja se smatra istraživački (i klinički) važnom, dat je detaljan i jasan opis glavnih statističkih metoda korišćenih za analizu primarnih (i sekundarnih) istraživačkih ciljeva.

U pripremnoj fazi obrade podataka kako bi spriječili greške u analizi i kasnijem zaključivanju kandidat prvo pažljivo provjerava podatke i otklanja pogreške tokom unošenja. Formirana istraživačka baza podataka (database) je provjerena sa modifikacijom ili transformacijom, korak u statistici poznat kao eksploracija podataka. Identitifikacija raspodjele, homogenost varijance, provjera stvarne tj. empirijske u odnosu na teorijsku (hipotetičku) raspodjelu urađena je osjetljivim Shapiro-Wilk W testom, a potom je interpretiran grafikon distribucije. Kontinuirane varijable prezentirane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom kao mjerom disperzije oko prosječne centralne vrijednosti ($mean \pm standard\ deviation$) ili kao realne, pozicione srednje vrijednosti: mod i medijan sa interkvartilnim rangom ($M \pm IQR$ - interquartile range ili razlika razliku između 75-tog i 25-tog percentila, 50-ti percentil je medijan). Distribucije rezultata prekidnih statističkih serija (diskretne varijable) iskazane su apsolutnim brojem (frekvencijom) ili relativnom zastupljenosti (procentima). Kako bi utvrdili da li nađene, zapažene frekvencije slijede teorijsku raspodjelu ili odstupaju od frekvencija koje bi očekivali pod određenom hipotezom, korišten je Chi-kvadrat test slaganja ili jednosmjerni Chi-kvadrat test (Pearson Goodness-Of-Fit). Za utvrđivanje nezavisnosti kategorijalnih obilježja korišten je dvosmjerni Chi-square test nezavisnosti. Statistika od interesa u ovoj analizi je Pearsonov Chi-Square, p-vrijednost, likelihood-ratio Chi-squared i koeficijenti Cramér's V. Ukoliko test pokaže da varijable nisu nezavisne, u tom slučaju postojala je izvjesna asocijacija (povezanost, tj. zavisnost), a jačina te veze tumačena je koeficijentima koji su ujedno i mjera veličine efekta (effect size). U slučaju narušenih prepostavki (kada je očekivana frekvencija manja od 5) korišten je alternativni Fisher's exact test. Evaluacija povezanosti imala je dva aspekta. Jedan je poređene incidence bolesti u izloženoj i neizloženoj grupi korištenjem odgovarajućeg statističkog testa značajnosti (u konceptu hipoteze to je hi-kvadrat test), a drugi aspekt je kvantifikacija povezanosti koja u ovom slučaju predstavlja relativni rizik. Za kontinuirane varijable koje se normalno distribuiraju po Gaussu korišten je t-Student test za nezavisne uzorke, a u faktorijalnim nacrtima analize varijance sa tri nivoa korištena je "Jednosmjerna analiza varijance" (ANOVA). Za provjeru prepostavki ANOVA testa korišten je Bartlett's test for equal variances. Za neparametrijske podatke koje nemaju normalnu (Gaussian) distribuciju korišten je

alternativni neparametrijski test sume rangova Mann-Whitney test kao i Kruskal-Wallissovu analizu varijance za poređenje više od dvije grupe.

Analiza vremena do nastupanja događaja – (Survival analysis) je analiza "doživljenog" događaja (engl. model time-to an event, time-to event analysis). Dihotomni događaj od interesa u ovom istraživanju je novonastala POAF ali i vrijeme do njene pojave. U ovoj analizi osim analize gustine distribucije prikazane su dvije funkcije od krucijalne važnosti, a to je funkcija doživljenja, preživljavanja (survival funkcija) i funkcija rizika (hazard funkcija). Cilj ove podanalize je procjena vremena do pojave postooperativne atrijalne fibrilacije (POAF) za pojedine grupe bolesnika koji su randomizirani na tri tretmana (BB, BB+Amiodaron, BB+Statin). Početno vrijeme u ovom istraživačkom dizajnu (multi sat) je dolazak u jedinicu intenzivne njegе (IUC) odnosno vrijeme zabilježeno na inicijalnom EKG-u, a predstavljen je kontinuiranom varijablom mjerenu u satima sve do trenutka razvoja POAF (time event onset of POAF), koja je zabilježena na event-EKG-u ili do vremena cenzure tj. prestanak praćenja definisano otpustom iz bolnice (hospital follow-up) ili razvoja krajnjeg nepovoljnog ishoda intrahospitalnog mortaliteta. Zavisna varijabla (dependent variable) je vrijeme do događaja, sati (time to event, hours) ili vrijeme trajanja praćenja (follow-up). Vrijeme do kojeg se vrši promatranje je samo vrijeme provedeno u bolnici (hospital stay) te ukoliko ispitanik do tog trenutka nije razvio događaj od interesa smatran je udesno cenzuriranim promatranjem. Pomoću Kaplan-Majer product limit krivulje i Nelson Aalen procjenitelja aproksimirana je funkcija vremena do nastupanja događaja od interesa (survival analysis) i funkcija kumulativnog rizika tj. trenutnog potencijal da se događaj pojavio.

Ostale statističke metode

Za evaluaciju provedenih profilaktičkih aktivnosti u RCT istraživačkom dizajnu, kao pokazatelj morbiditeta određena je incidencija očekivane ili analizirane pojave u ciloj populaciji izloženoj riziku od nastanka bolesti tj. neželjenog događaja od interesa (POAF). Na kraju sadržajne analize izračunat je: RR-relativni rizik (engl. relative risk), apsolutno smanjenje rizika (engl. absolute risk reduction, ARR) i relativno smanjenje rizika (engl. relative risk reduction, RRR). Također i određen broj ispitanika koje je potrebno liječiti da bi spriječio jedan neželjeni događaj (engl. number needed to treat, NNT).

S obzirom da kliničke implikacije odbacivanja tačne nulte hipoteze nisu ozbiljne, kriterij zaključivanja je na nivou " $\alpha < 0.01$ ", dakle za statističku značajnost vrijednosti "alfa" odabran je uobičajeni niži nivo značajnosti " $\alpha < 0.05$ ".

VI REZULTATI I NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

Rezultati disertacije su organizovana prezentacija kolekcije kreiranih podataka, kombinacija su teksta, tabela i grafikona u kojima su jasno, sažeto, tačno i logičnim redom saopšteni nalazi ovog istraživanja. Rezultati su potpuni i pružaju sve neophodne informacije. Izbor načina prezentacije rezultata je adekvatan, pažljivo biran i vodilo se računa o tome da se informacije, prikazane na jedan način ne ponavljaju. Dobijeni rezultati ove doktorske disertacije su prikazani na 26 stranica. Studija je u septembru 2013.godine prijavljena u Protokol Sistema Registracije (PRS) te je u decembru 2013.godine bila i odobrena pod ID-codom: NCT00784316. Prvi bolesnik uveden je u studiju u decembru 2013.godine, a period regrutacije trajao je do avgusta 2015.godine kada je operisan i poslednji randomizrani bolesnik. Prosječna dob bolesnika je bila 62.98 ± 8.53 godina. S obzirom na spol očekivano je više bilo muških ispitanika jer je i osnovno oboljenje od interesa zastupljenije kod muškaraca. U ispitivanju je sudjelovalo 80 žena što je udio od 33.3% a ostalih 160 bolesnika ili 66.67% su bili muškarci. Indeks tjelesne mase (engl. body mass index) u čitavom uzorku je 28.17 ± 2.60 kg/m². Aktivan pušački status (engl.

current smoker) bio je prilično ujednačen, 124 ili 51.67% bolesnika imali su aktivni pušački status u odnosu na 116 bolesnika koji su zavedeni kao nepušači što je udio 48.33%. Hipertenzija je bila najzastupljenija bolest koja je verifikovana kod 200 bolesnika ili 83.33% dok je 40 ili 16.67% bolesnika nije imalo pridruženu hipertenziju. Hiperlipoproteinemija je bila prisutna kod 183 bolesnika ili 76.25% a odsutna kod 57 ili 24.74% bolesnika. Dejabetes mellitus kao komorbiditet također je bio značajno zastupljen, prisutan je kod 100 ili 41.67% bolesnika, a nije zabilježen kod ostalih 140 ili 58.33%. Hronična opstruktivna bolest pluća (COPD – chronic obstructive pulmonary disease) nije jasno dijagnostički definirana, ipak zabilježena je kao vjerovatan komorbiditet kod 37 bolesnika ili 15.42% dok ostalih 203 bolesnika ili 84.58% nije imalo pridruženu plućnu bolest. Rezultat Kruskal-Wallis equality-of-populations rank testa nije pokazao statističku značajnu razliku u starosnoj dobi po tipu tretmana tj. u randomiziranim grupama. Iz rezultata koji su prikazani ujedno se vidi da je udio ženskog spola manji u svim tretiranim grupama, 32.5% u A grupi (tretman samo betablokatorom BB) 35% ženskog spola, u B grupi (kombinovan tretman betablokatorom i amiodaronom BB+Amiodaron) te 32.5% u grupi C (kombinovan tretman betablokatorom i statinom BB+Statin). Pearson chi²=0.150, df-2, probability p=0.928. Također, jednofaktorskom analizom varijance istražen je uticaj jednog faktora sa tri nivoa (tretman) na jednu zavisnu varijablu. Nije utvrđena statistički značajna razlika između srednjih vrijednosti BMI između grupa, (F 0.28, df-2, probability p=0.758. Hi kvadrat test nezavisnosti za ostale kategorijalne varijable pokazuje da nije bilo značajne veze statusa pušenja, hipertenzije, hiperlipoproteinemije, šećerne bolesti i hronične opstruktivne bolesti pluća (COPD) i tretiranih grupa. Analizirane su bazalne karakteristike u odnosu na primarni događaj, također, nije uočena značajna razlika u odnosu na pojavu događaja od interesa. Primjetna je razliku u učestalosti navike pušenja 57.4% vs. 36.3% tj. veći je udio pušača bio u grupi koji nisu razvili POAF u odnosu na bolesnike koji su ga razvili, ukupno 100 vs. 24 ili 57.47 vs. 36.3%, Pearson chi (1) 8.537, p=0.003. Potom je provjereno da li je bilo statistički značajne razlike kontinuiranog obilježja bodovnog "Sintax skora" po grupama primjerenim parametrijskim ANOVA testom. Jednofaktorskom analizom varijance nije utvrđena razlika u srednjim vrijednostima bodovnog Sintax skora u nezavisnim tretiranim grupama (faktor). F-statistik koji predstavlja varijansu između grupa podijeljenu varijansom unutar grupa nije značajan, F 1.95, df-2, probability p=0.144. S obzirom na kategorije Sintax skora: bodovni skor <21, 22-32 i ≥33 Hi kvadrat test nezavisnosti također pokazuje da je skor u sve tri grupe sličan, Pearson Chi-Square (4)=8.5755, probability p=0.073. Razlika nije bila uočena i kada je kriterij kategorizacije promjenjen. Razvrstavanjem u kategorije syntax scora: 10-19, 20-29, 30-39, 40-50 bodova Pearson Chi-Square (6)=6.187, probability p=0.403. Provedena post hoc Bonferroni analiza za parametar srčane frekvencije (Comparison of Pre-operative Heart rate by Groups) otkriva da se srednja vrijednost srčane frekvencije u drugoj grupi (kombinovani tretman BB+Amiodaron) značajno razlikuje od srednjih vrijednosti srčane frekvencije druge dvije grupe. Test ne otkriva razliku između 1 i 3 grupe tj. nema razlike u srčanoj frekvenciji između grupe tretirane samo BB i grupe sa kombinovanom terapijom BB+Statin. Prosječan syntax skor u grupi bez POAF je 30.94 ± 7.7 , a u drugoj grupi koji su razvili POAF je 33.86 ± 7.6 . Independent Samples t-test for Equality of Means pokazuje značajnu razliku u srednjim vrijednostima obilježja Sintax skora u nezavisnim grupama primarnog događaja. Bodovni skor je značajno veći u grupi koji su razvili POAF. I Hi kvadrat test asocijacije u dvodimenzionalnoj matrici 2 x 3, dihotomni primarni događaj (POAF) sa tri nivoa obilježja syntax skora, otkriva nam značajnu asocijaciju, tj. učestalost POAF povezana je sa višim vrijednostima syntax skora, 40 bolesnika ili 60.61% koji su razvili POAF imali su vrijednosti syntax skora 33 i više bodova. Kad su ultrazvučni parametri u pitanju, Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test, nižu istisnu frakciju u grupi POAF procjenjuje statistički značajnom, a Hi kvadrat test u dvodimenzionalnoj matrici 2 x 2, dva

nivoa obilježja mitralne regurgitacije (MR+/MR-) i dihotomnog obilježja primarnog događaja, otkriva značajnu asocijaciju, tj. učestalost POAF u asocijaciji je sa mitralnom regurgitacijom. Operativni parametri prikazani po tretiranim grupama i primarnom događaju se nisu razlikovali. Razlika je primjetna kad je u pitanju boravak u jedinici intenzivne njage i ukupni dani hospitalnog tratmana. Na otpustu ipak 5 bolesnika (8%) je imalo perzistentnu atrijalnu fibrilaciju te su u naredne 4 sedmice nastavili uzimati Amiodaron u dozi održavanja 200 mg/dnevno i antikoagulantnu terapiju u individualno prilagođenoj dozi do reevaluacije srčanog ritma na prvoj kontroli, post-operativno obično planirana nakon 10-15 dana.

Primarna krajnja tačka: POAF - evaluacija i kvantifikacija povezanosti

Od mjera odnosa određen je relativni rizik (RR), tj. mjeru učestalosti (Ratio) neke pojave (POAF) u populaciji koja je eksponirana djelovanju nekog faktora, pa podijeljena sa učestalošću toga faktora u neizloženoj populaciji. U kontrolnoj grupi (tretirani dosadašnjim standardom samo BB) 31.25% bolesnika imalo je novonastali neželjeni događaj (POAF), dok je u drugoj tretiranoj grupi (kombinacija BB+Amiodaron) neželjeni događaj razvilo 17.5% bolesnika. U statinskoj grupi neželjeni događaj je razvilo 33.75% bolesnika. Poređenjem grupe C koja je tretirana kombinacijom BB+Statin 33.75% bolesnika imalo je novonastali neželjeni događaj (POAF) u odnosu na grupu tretiranu samo BB u kojoj je 31.25% bolesnika imalo novonastali neželjeni događaj (POAF). Od zdravstvenih pokazatelja morbiditeta u nastavku izvještavanja uslijedila je analiza funkcije doživljjenja tj. vremena do nastupanja događaja, (Survival analysis) i analiza funkcije hazarda (Hazard function). Možemo vidjeti da su u nultom satu svi ispitanici bili u sinusnom ritmu i takvo stanje je održano narednih 8 sati kada je prvi ispitanik razvio postoperativnu atrijalnu fibrilaciju. Proporcija doživljjenja bez razvoja POAF u toj vremenskoj distanci je 98% i naravno funkcija u vremenu opada. Najraniji zabilježen događaj od interesa (POAF) desio se već nakon 8 h i 15 min. iz grupe BB+Statin, a najduže vrijeme do događaja je 125.7 sati a randomiziran je na tretman BB+Amiodaron. Iz prikazanog grafikona možemo jasno vidjeti da je u sinusnom ritmu nakon prvih 24 h. bilo ≈ 70% tačnije 69.70% bolesnika u riziku ((95% CI:57.07–79.27) i taj udio u daljem vremenu lagano opada da bi nakon 48 h. taj udio iznosio 45.45% (95% CI:33.21–56.90). Kumulativna incidenca (engl. CI-cumulative incidence) predstavlja vjerovatnoću da jedna zdrava osoba na početku perioda praćenja oboli kroz taj period. Računa se kao broj novooboljelih u datom periodu podijeljen sa veličinom osjetljive populacije (populacija u riziku) na početku praćenja. Kumulativna incidenca predstavlja udio (proporciju), dakle nema mjernu mjernu jedinicu. Kumulativna incidenca (CI-cumulative incidence) odnosi se na rizik mjerjen procentom osoba koji će kroz neko određeno vrijeme preći iz grupe zdravih u grupu bolesnih. Grafički je prikazano da se kumulativna stopa rizika vremenom povećava. Kumulativna incidenca postoperativne atrijalne fibrilacije u cijelom uzorku je 21.13%. Ukupno vrijeme u riziku svih 66 bolesnika je 3123 sata, medijan vremena do nastupanja događaja (survival time) je 45.25 h. (IQ raspon je 19.50 h. do 66.22 h.). U grupi tretiranoj samo BB 25 bolesnika je razvilo negativan događaj, njihovo ukupno vrijeme u riziku je 1060 h. Medijan vremena do nastupanja događaja iznosi 32.25 h. (mininum 42.40 h. do maximalnih 96.44 h.). Mean za ovu grupu iznosi 42.40 h. U drugoj grupi kombinovan tretman BB+Amiodaron ukupno vrijeme u riziku svih 14 bolesnika je 1018 h. Medijan vremena do nastupanja događaja od interesa je 75.61 h., minimalno 18.34 h., maksimalno 125.65 h. Mean je iznosio 72 h. U trećoj grupi, kombinovan tretman BB+Statin ukupno vrijeme u riziku svih 27 bolesnika iznosi 1043 h., minimalno vrijeme do nastupanja događaja je 8.15 h., maksimalno 95.15 h. Mean survival time je iznosio 38.66 h. Iz opadajuće funkcije doživljjenja možemo vidjeti da je medijan vremena u grupi tretmana samo betablokatorom 32.25 sati. Minimalno zabilježeno vrijeme je 9.21h., maksimalno 96.44 sata, a prosjek (mean) je 42.40 h. Iz opadajuće funkcije doživljjenja za grupu tretiranu BB+Amiodaron možemo vidjeti da je medijan vremena u ovoj grupi veći

nego u grupi sa BB i iznosi 76.61 h. Minimalno zabilježeno vrijeme za razvoj događaja u ovoj grupi je 18.34 h., maksimalno 125.65 h., a prosjek (mean) je 72.78 h. Iz funkcije doživljjenja za drugu grupu tretiranu kombinacijom BB+Statin možemo vidjeti da je primarni događaj imalo 27 bolesnika, medijan vremena u ovoj grupi je veći nego u grupi sa BB i iznosi 45.25 h. Minimalno zabilježeno vrijeme za razvoj događaja u ovoj grupi je 8.15h. iz ove grupe je prvi pacijent koji je razvio događaj od interesa, maximalno 96.15 h., a prosjek (mean) je 38.66 h. Sljedeće što je bilo nužno provjeriti jeste da li se ove krivulje i statistički značajno razlikuju. Grafički je prikazana funkcija doživljjenja POAF za grupe (Survival Function). Izveden je zaključak da se krivulje značajno razlikuju i na početku i na kraju funkcije budući da su oba testa jednakosti (Peto-Peto-Prentice and Logrank Test) značajni na odabranom nivou značajnosti. Divergencija krivulje BB+Amiodaron uočava se već u prvih 24 sata. Peto-Peto-Prentice test jednakosti dao nam je Chi₂(2) 10.38, probability p=0.0056, što je nešto malo veće od dobijenog statistika Logrank testom, Chi₂(2) je 10.96, probability p=0.0042. Tabelarno je dat prikaz ukupne incidence POAF tokom vremena postoperativnog praćenja. Ukupno analizirano vrijeme u riziku 66 bolesnika koji su razvili neželjeni događaj je 3123 sata, a POAF zabilježena je u 21.13% sa rasponom 16.6%-26.9%. Kvantificiran broj novih slučajeva u grupi tretiranoj BB+Amiodaron je 14 bolesnika, a u grupi BB imali 25 bolesnika, a iz grupe BB+Statin i 27 bolesnika. Najkraće vrijeme u riziku je u grupi BB+Amiodaron, iznosi 1019 sati, a najduže u grupi tretiranoj BB. U tabeli je prikazano poređenje incidence u tretiranim grupama. Granično značajna razlika u incidenci POAF zabilježena je između grupe BB+Amiodaron i BB+Statin, a ta razlika je značajna ako poredimo incidencu između grupe BB+Amiodaron i druge dvije grupe zajedno. Funkcija hazarda (Hazard function) u svakoj tački t direktno odgovara intuitivnom shvaćanju rizika, tj. da se neki događaj u našem slučaju POAF dogodi baš u vremenu t. Kumulativni hazard na kraju vremena praćenja za grupu tretiranu samo BB iznosi 3.82 (95% CI:1.99–7.315). Već u prva 24h. od 25 bolesnika u riziku iz grupe BB 10 bolesnika je imalo neželjeni događaj. Cumulativ incidence iznosi 0.303, Hazard ratio za taj period iznosi HR-0.0215 (95% CI:0.021–0.063). Nakon 48 sati HR iznosi 0.0328 (0.00-0.09). Iz grafičkog prikaza vidimo da je krivulja prilično položena u desno, samo 1 bolesnik je imao događaj od interesa unutar 24h., a samo 3 bolesnika unutar 48 sati. Krivulja rizika se lagano izdiže nakon trećeg dana. Nelson-Aalen procjenitelj cumulativnog hazarda na kraju praćenja je 3.25 (95% CI:1.52-6.93). Krivulja rizika se lagano izdiže nakon drugog dana. Nelson-Aalen cumulativni hazard na kraju praćenja je 3.89 (95% CI:2.053-7.369). Iz ove grupe unutar 24h. imalo je događaj od interesa 8 bolesnika od njih 27. Iz grafičkog prikaza vidimo da je generirana funkcija kumulativnog hazarda najbolja za grupu BB+Amiodaron, linija je naviše položena udesno, vidimo da su u prva tri dana iz ove grupe samo tri pacijenta imala neželjeni događaj. Da zaključimo krivulja hazarda ima najmanji potencijal promjene i najpovoljnija je za grupu tretirana kombinacijom BB+Amiodaron što se iz grafikona može i zapaziti, vidimo da je samo 1 bolesnik iz ove grupe imao neželjeni događaj unutar 24 h. Do 48 sati (dva dana) POAF je razvilo samo 3 bolesnika. Iz drugih grupa u ovom periodu događaj je razvilo 16 bolesnika. Prikazani rezultati ove disertacije daju odgovore na postavljen problem istraživanja ali i ukazuju na potrebu dodatnih istraživanja. Profilaksa POAF treba biti zajednički vođena od strane interventnog kardiologa (koji postavlja indikaciju za hiruršku revaskularizaciju miokarda, klasificira bolesnike prema riziku i uvodi inicijalni tretman) i kardiologa ili nadležnog interniste (porodičnog doktora) iz primarne zdravstvene zaštite koji mogu uvesti i učvrstiti terapijsku komplijansu za odabranu terapijsku strategiju. Kumulativna incidencija POAF i dalje je prilično visoka, a to nalaže iznalaženje boljih profilaktičkih mjera.

VII ZAKLJUČAK I PRIJEDLOG

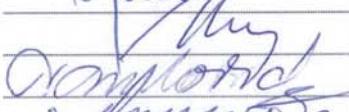
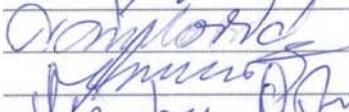
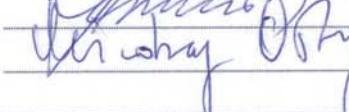
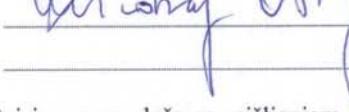
Doktorska disertacija mr. sc. Enesa Osmanovića pod nazivom:

"Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda"

urađena je u skladu sa pravilima i principima naučno-istraživačkog rada. Disertacija sadrži sve bitne elemente, saglasno sa navedenim obrazloženjem, koje je kandidat priložio prilikom prijave teme. Kandidat je pokazao sposobnost za korištenje metodologije naučno-istraživačkog rada i sposobnost za korištenje savremene stručne literature. Jasno, precizno i logički analizira predloženu temu. Podaci dobijeni u istraživanju su logički vezani za postavljene hipoteze. Dobijeni rezultati su jasno prikazani, a zaključci daju jasne odgovore na postavljene ciljeve istraživanja. Korištena je aktuelna literatura najnovijeg datuma i uključuje sve aspekte ove teze: kako u uvodu, diskusiji tako i pri upoređivanju dobijenih rezultata sa podacima iz odabranih svjetskih studija. Jasno je prikazan značaj postoperativne atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda, te uspjeh u njenoj profilaksi i liječenju. Disertacija predstavlja naučni i praktični doprinos u tretmanu ovog još uvijek čestog pretkomornog poremećaja srčanog ritma. Članovi komisije, na osnovu ukupne ocjene doktorske disertacije jednoglasno daju pozitivnu ocjenu o uspješno završenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom "Farmakološka profilaksa atrijalne fibrilacije nakon hirurške revaskularizacije miokarda" mr. sc. Enesa Osmanovića i predlaže članovima Nastavnoučnog vijeća Medicinskog fakulteta Univerziteta Banjoj Luci i Senata Univerziteta u Banjoj Luci da prihvate ovaj Izvještaj i omoguće kandidatu da svoju doktorsku disertaciju javno brani.

POTPIS ČLANOVA KOMISIJE

Datum: _____

1. 
2. 
3. 
4. 
5. 
6. _____

IZDVOJENO MIŠLJENJE: Član komisije koji ne želi da potpiše izvještaj jer se ne slaže sa mišljenjem većine članova komisije, dužan je da unese u izvještaj obrazloženje, odnosno razlog zbog kojih ne želi da potpiše izvještaj.