

РЕЦЕНЗИЈА

НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ШЕСТМЕСЕЧНО
ПОСТИГНУВАЊЕ НА ЦЕЛИТЕ НА АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА КАЈ
ПАЦИЕНТИ СО АТРИЈАЛНА ФИБРИЛАЦИЈА И НЕЈЗИНА ПОВРЗАНОСТ СО
МЕНТАЛЕН СТАТУС“, ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука број 0206-386/4 донесена на 55. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип од 31.5.2022 година, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Шестмесечно постигнување на целите на антикоагулантна терапија кај пациенти со атријална фибрилација и нејзина поврзаност со ментален статус“, пријавена и изработена од кандидатот д-р Висар Мифтари, во состав:

- проф. д-р Арбен Таравари, претседател,
- проф. д-р Марија Вавлукис, интерен ментор, член,
- проф. д-р Драгана Цветковска, екстерен ментор, член,
- проф. д-р Билјана Илиевска, член,
- проф. д-р Милка Здравковска, член.

ИЗВЕШТАЈ

Докторската дисертација со наслов „Шестмесечно постигнување на целите на антикоагулантна терапија кај пациенти со атријална фибрилација и нејзина поврзаност со ментален статус“ од кандидатот д-р Висар Мифтари претставува самостоен оригинален научноистражувачки труд, презентирани на 81 страница, со фонт и проред согласно со пропозициите за изработка на докторски труд прикажани во Правилникот за трет циклус студии на УГД.

Дисертацијата содржи 10 табели, 6 прикази и 128 референци. Трудот ги содржи следните поглавја: Резиме на македонски и на англиски јазик, Вовед, Преглед од литературата, Цели на истражувањето, Методи на истражувачката работа, Резултати, Дискусија, Заклучоци и Литература.

Во поглавјето **Вовед** кандидатот ја елаборира основната идеја за употребата на антикоагулантна терапија кај пациентите со атријална фибрилација и нејзината поврзаност со менталниот статус. Исто така, детално ги опишува најчестите етиолошки фактори кои можат да доведат до оваа состојба. Третманот на овие пациенти претставува клинички предизвик и предмет на многу студии во последните две декади, особено во делот на антитромботичната заштита. Воведот почнува со исцрпно прикажување на етиологијата, клиничката слика и дијагностичките критериуми за дефинирање на пациентите со атријална фибрилација без/со мозочен удар. Потоа дава историски осврт на досегашните и на новите терапевтски пристапи на антитромботична заштита. Во понатамошниот дел од воведот, се осврнува подетално на улогата на оралната антикоагулантна терапија (ВКА) во превенција на тромбоемболичните настани и улогата на одржување на оптимален терапевтски ранг како доказ за задоволувачка антикоагулација. Конечно, во последниот дел од воведот се осврнува на прашањата на ефектите на атријалната фибрилација врз појавата и прогресијата на мозочно оштетување и консекутивно состојбата на менталниот статус на пациентот/пациентите.

Во поглавјето **преглед на литература** детално се елаборираат темите: преткоморна (атријална) фибрилација (дефиниција, класификација, начин на детекција); акутните исхемични мозочни удари: дефиниција, патофизиолошките механизми и промени, тивките (асимптоматски исхемични мозочни удари) и нивната дијагноза. Понатаму се опишува причинско-последичната врска меѓу атријалната фибрилација и исхемичните мозочни удари, и начинот на кој може да се предвиди ризикот од исхемични мозочни удари кај пациенти со атријална фибрилација. Конечно, акцентот се става на терапевтскиот третман кај пациентите со атријална фибрилација, но со задршка само на ОАК како

терапија за превенција на тромбоемболични настани, вклучително и акутни исхемични мозочни удари. Во однос на ОАК акцентот се става на класата на терапија која сè уште претставува стандард на неа кај мноштвото пациенти со ПФ – витамин К антагонистите (ВКА), иако новите орални антикоагуланси (НОАК) се широко влезени во третманот на овие пациенти, но кај нас сè уште со многу ограничена примена. Конечно, повторно е нагласена улогата на КТ снимање на глава (мозок) во цел на детекција и следење односно прогресија на мозочните промени, и улогата на ММС прашалникот кој служи за евалуација на менталната состојба. Во овој сегмент воведот е длабоко поткрепен со бројни цитации кои се од широк временски распон, направено во цел да се согледаат регионалните диспаритети во третманот. Оттука произлегува и мотивот за иследувањето, а тоа е дали во руралните и средините со ограничена достапност на медикаменти и дијагностички модалитети примената на релативно евтини, следствено достапни лекови може да пружи соодветна ефикасност, односно заштита и превенција на прогресија на мозочни оштетувања.

Во поглавјето **Целите на истражувањето** се опишуваат примарните и секундарните цели на истражувањето. За примарна цел е зададено одредување на асоцијација помеѓу терапевтската ефикасност на ВКА терапијата и менталната состојба на пациент со ПФ. Истата е дефинирана како нулта хипотеза дека: „не постои поврзаност помеѓу промената на MMSE и успехот на антикоагулантната терапија“. Секундарната цел е детекција на атхеренцијата на пациентите кон антитромботичната терапија.

Во поглавјето **Методи на истражувачка работа** се опишува дизајнот на студијата - проспективна лонгитудинална едноцентрична кохортна студија на набљудување. Кохортата е составена од пациенти со ПФ кои примаат орална антикоагулантна терапија (ОАК). Следени се: демографски, клинички, електрокардиографски обележја, морфолошки промени на мозокот, менталната состојба, протромбинското време и индекс, и времето во терапевтски опсег. Како методи за собирање на следените обележја се користени: медицинска историја и клинички преглед, 12-канален електрокардиограм, венепункција за земање на крвни примероци за одредување на параметри на мониторирање на ефикасноста на ВКА терапијата, пресметување на CHA₂DS₂-VASc скор, компјутерска томографија на мозок, пресметување на скорот на менталната состојба (MMSE). Периодот на следење е предефиниран на шест месеци од моментот на вклучување во студијата, што се врши во моментот на поставување на дијагноза на ПФ и потреба од примена на ОАК, на сите пациенти кои ги исполнуваат овие критериуми и дале согласност да учествуваат во иследувањето, со приложена информирана согласност. Во статистичката обработка користени се статистичките методи на демографска и споредбена статистика (t-test, Chi-square test, RR-risk ratio, correlations, логистичка регресиона анализа). Значајноста е дефинирана на ниво од <0,05.

Во поглавјето **Резултати** прикажани се резултатите од направеното истражување, при што е користен наративен, табеларен и приказ со слики. Прикажани се општите карактеристики на испитуваната популација која се испитува како кохорта и нема контролна група. Сите испитаници се со АФ со индикација да примаат ОАК, на средна возраст од 64 години, со скоро рамномерна полова дистрибуција, од ризик-фактори со преобладација на артериска хипертензија и дијабетес. CHA₂DS₂-Vasc Score бил статистички значајно повисок кај жените (3,22), наспроти мажите (2,42ч; p=0,004). Наспроти очекуваното, тоа не покажало разлика во дистрибуцијата на исхемичните лезии. Имено, било најдено дека нешто повеќе од 50% од пациентите веќе имале регистрирани мозочни промени при вклучување во следењето, без полова преобладација. Кај 8% од пациентите биле регистрирани екстремни вредности (INR >1,5 или >4), додека времето во терапевтски опсег било околу 60%. Менталната состојба проценета со MMSE покажува вредност од 27 на влез во истражувањето, со лесно намалување на оние кои имале оптимално време во тераписки ранг, но без статистичка значајност кога биле поделени во зависност од времето поминато до тераписки ранг.

Во поглавјето **Дискусија** кандидатот исцрпно ги образложува добиените резултати и ги споредува со податоци од достапната литература која е од интерес за истражувањето.

Добиените и презентирани резултати потврдуваат дека времето поминато во терапевтски опсег е споредливо со регионот. Сепак, како и податоците во литературата тоа не резултира со значајно подобрување во менталната состојба на пациенти. Студијата покажува дека постои мерливо влијание на клиничката проценки на менталниот статус и ефикасноста на превенција на мозочни удари и дека истото е најмногу условено од постигнување на целите на терапијата со ВКА.

Кандидатот својот пишан труд го завршува со делот **Заклучоци**. Заклучоците од ова истражување се: потребата на профилактична антикоагулација кај пациенти со атријална фибрилација претставува неопходна терапевска мерка. Користењето на стандардизираната скала за скрининг чија задача е проценка на менталниот статус на пациентот, може да помогне во идентификација на случаите каде што е високо веројатно да се постигне задоволително време во терапевтски опсег. Ова се потврдува со фактот дека кај пациентите кај кои е аплицирана оваа скрининг алатка покажува резултати кои се пониски од очекуваните за здраво население, а се објаснува со веќе присутни последици од состојбата на атријалната фибрилација врз мозочното ткиво. Имајќи ги предвид резултатите од претходни истражувања и актуелното истражување, се потврдува дека пациентите кои покажуваат отстапувања на скрининг алатката за функционирање на план на ментален статус (MMSE), т.е. имаат помалку од 27 бодови, може да имаат бенефит од антикоагулациона терапија доколку се зачува нивното поминато време во терапевски ранг. Поради истото, кај оваа група на пациенти може да се постигнат ефектите на терапијата доколку се зачува редовното лабораториско мониторирање, како и редовно давање на препораки специфични за овој вид на терапија (диететски препораки, препораки за контрола на коморбидните состојби).

Како користена **Литература**, д-р Мифтари цитира 128 референци, од кои најголемиот број се од понов датум, што говори за актуелноста на истражуваната проблематика.

Научен придонес на докторската дисертација

Овој труд покажа дека употребата на профилактична антикоагулација кај пациентите со атријална фибрилација претставува неопходна терапевска мерка. Во услови на ограничена достапност на новите орални антикоагулантни лекови, употребата на витамин К антагонистите продолжува да претставува терапевтски предизвик за клиничарите, поради потребата од блиско мониторирање на терапевтската ефикасност на лекот преку следење на времето во терапевтски опсег на ИНР. Имено ОАК се одликуваат со тесен терапевтски прозорец и интер- и интрапациентска варијабилност на одговор на истата. Ова се рефлектира со недоволна терапевтска заштита, детектирана преку следење на магнитудата на новопојавени/прогресивни морфолошките промени во мозокот и мониторирање на менталниот статус на пациентот. Оваа група на состојбата поради варијациите во терапевскиот одговор, појавата на инцидентите на мозочните удари е тесно поврзано со постигнување на оптимален терапевтски ранг на антикоагулантна терапија, постигнувањето на лабораториските цели на терапијата со витамин К антагонистите на нашето испитување се покажа споредливо со тоа што е пријавено во регионот. Имајќи ги предвид резултатите од претходни истражувања и актуелното истражување се потврдува дека пациентите кои покажуваат отстапувања на скрининг алатката за функционирање на план на ментален статус (MMSE), т.е. имаат помалку од 27 бодови, може да имаат бенефит од антикоагулациона терапија доколку се внимава на времето поминато во терапевски ранг. Поради истото, кај оваа група на пациенти може да се постигнат ефектите на терапијата доколку се внимава редовното лабораториско мониторирање, како и редовно давање на препораки специфични за овој вид на терапија (диететски препораки, совет за интеракции со лекови, препораки за контрола на коморбидните состојби).

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Докторандот д-р **Висар Мифтари** ги исполнува законските услови за одбрана на докторатот. По запишувањето на докторските студии, а пред одбраната на докторската дисертација има објавено три авторски трудови во реномирани списанија со меѓународен уредувачки одбор (двата се именувани на почетокот на оваа докторска дисертација).

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Шестмесечно постигнување на целите на антикоагулантна терапија кај пациенти со атријална фибрилација и нејзина поврзаност со ментален статус“ од кандидатот д-р Висар Мифтари и донесе заклучок дека истата претставува самостоен научен труд, со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати. Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги исполнува сите условите за изработка на докторска дисертација. Врз основа на изложеното, Комисијата има чест и задоволство да му предложи на **Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Шестмесечно постигнување на целите на антикоагулантна терапија кај пациенти со атријална фибрилација и нејзина поврзаност со ментален статус“ од кандидатот д-р Висар Мифтари и да и одобри јавна одбрана на истата.**

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Арбен Таравари, преседател, с.р.
Проф. д-р Марија Вавлукис, интерен ментор, член, с.р.
Проф.д-р Драгана Цветковска, екстерен ментор, член, с.р.
Проф. д-р Билјана Илиевска, член, с.р.
Проф. д-р Милка Здравковска, член, с.р.