

Na osnovu člana 29 Pravila doktorskih studija a u vezi sa tačkom 4 stav 6 Vodiča za doktorske studije Univerziteta Crne Gore – Centra za doktorske studije, nakon upoznavanja sa predloženom temom doktorske disertacije “Prediktori ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije” (broj prijave teme: 1179 od 05.09.2024. godine), studenta doktorskih studija dr med Blagoja Babića, a imajući u vidu činjenicu da je imenovani mentor biran za predmet Fiziologija, Komisija za doktorske studije na sjednici održanoj 20.09.2024. godine donijela je zaključak, da je potrebno pored mentora odrediti i komentora, koji je biran iz oblasti doktorske disertacije, te dostavlja

**INICIJALNI PREDLOG
za određivanje dodatnog mentora-komentora**

Kandidat: Dr med Blagoje Babić

Komentor: Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta UCG – sa usvojene Liste potencijalnih mentora

Broj tekućih mentorstava: 4

Mentor je doc.dr Mihailo Vukmirović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, imenovan Odlukom Senata UCG broj: 03-849/1 od 24.02.2023. godine.

PREDSJEDNIK KOMISIJE ZA DOKTORSKE STUDIJE

Prof. dr Filip Vukmirović





MEDICINSKI FAKULTET			
Primijeno:	05.09.2024		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	1189		

UNIVERZITET CRNE GORE

Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Blagoje Babić
Fakultet	Medicinski fakultet, UCG
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	01/2019
Ime i prezime roditelja	Radoje Babić
Datum i mjesto rođenja	18.10.1994. god. Berane, Crna Gora
Adresa prebivališta	Ul. Voja Maslovarića br. 110
Telefon	+382 67 012 877
E-mail	blagojebabic1810@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	- Specijalizacija iz oblasti Interne medicine, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija, 2022-danas - Doktor medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore, Podgorica, Crna Gora, 2019. - Gimnazija "Panto Mališić", Berane, Crna Gora, 2013. - Osnovna škola "Radomir Mitrović", Berane, Crna Gora, 2009.
Radno iskustvo	2021-danas Klinika za kardiologiju KCCG 2020-2021. Centar za grudnu hirurgiju, Hirurška klinika, KCCG 2019-2020. DZ Podgorica - pripravnički staž 2019-danas Medicinski fakultet UCG, Medicinska fiziologija
Popis radova	- Bayes-Genis A, Krljanac G, Zdravković M, et al. The 'peptide for life' initiative in the emergency department study. <i>ESC Heart Fail.</i> 2024;11(2):672-680. doi:10.1002/chf2.14625 R. Stojanović, J. Djurković, B. Babić, V. N. Ivanović, B. Lutovac and M. Stork, "A Toolset for Blood Pressure Visualization and Measurement in Time, Frequency and Time-Frequency Domains," 2024 13th Mediterranean Conference on Embedded Computing (MECO), Budva, Montenegro, 2024, pp. 1-6, doi: 10.1109/MECO62516.2024.10577773. Naučnoistraživački projekti: - The "Peptide for Life" Initiative: impact of an education program to increase the use of natriuretic peptides in the diagnosis of acute heart failure in the emergency department. A prospective multicenter study in Western Balkans. - COST Action CA22169. European Network To Tackle Metabolic Alterations In Heart Failure (EU-METAHEART)

Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Prediktori ranog recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije
Na engleskom jeziku	Predictors of early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion
Obrazloženje teme	
Atrijska fibrilacija (AF) je najučestalija aritmija koju srećemo u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Incidencija atrijske fibrilacije je u stalnom porastu što se dominantno povezuje sa starenjem populacije i sve većom zastupljenošću faktora rizika. Kada atrijska fibrilacija traje duže od sedam dana takva forma se naziva perzistentna i ona ima tendenciju da progredira ka najtežoj, odnosno permanentnoj formi [1]. Jedan od najvažnijih terapijskih modaliteta za pacijente sa perzistentnom atrijskom fibrilacijom je električna kardioverzija (EKV) koja podrazumijeva primjenu sinhronog DC šoka. Međutim, i pored električne kardioverzije i upotrebe antiaritmijske terapije, stopa recidiva je prilično velika. Prije električne kardioverzije potrebno je procijeniti rizik od tromboembolijskog događaja. Terapija oralnim antikoagulantima je doživotna kod pacijenata sa povećanim rizikom od cerebrovaskularnog insulta. Nakon intervencije potrebno je pažljivo kliničko praćenje kako bi se prepoznali recidivi AF, osigurala odgovarajuća i učinkovita terapija, procijenili simptomi i optimizovalo liječenje kardiovaskularnih i drugih komorbiditeta koji mogu uticati na dugoročni ishod procedure. Recidivi AF nakon električne kardioverzije pokazuju specifičan obrazac koji može pomoći u usmjeravanju kontrole srčanog ritma. Prethodne studije su pokazale da postoji nekoliko važnih faktora koji mogu uticati na pojavu recidiva. Nekih od njih su starost pacijenta, veličina lijeve pretkomore, prethodno trajanje atrijske fibrilacije i upotreba antiaritmika [2, 3, 4]. Klinička prediktivna vrijednost ovih faktora je niska, a to znači da oni ne bi trebali uticati na odluku o izvođenju električne kardioverzije, pogotovo kod pacijenata za koje postoji jasna klinička pretpostavka da bi mogli imati koristi od procedure [2]. U našoj studiji pokušaćemo da identifikujemo nove potencijalne kliničke prediktore recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije, ali i da definišemo prediktore ishoda same procedure što bi moglo značajno uticati da dalje dijagnostičke i terapijske strategije kod ovih pacijenata. Prediktori za koje smatramo da mogu imati značajnu prediktivnu vrijednost pri procjeni recidiva AF nakon električne kardioverzije uključivaće: • Elektrokardiografske prediktore: elektrokardiografske karakteristike P talsa (trajanje P talasa, disperzija P talasa); • Laboratorijske prediktore: jednostavni hematološki indeksi (MCV, MCH, odnos neutrofila i limfocita, odnos trombocita i limfocita, RDW i PDW), vrijednost serumskog magnezijuma, vrijednosti mokraćne kiseline, odnos mokraćne kiseline i kreatinina, vrijednost CRP i hsCRP; • Ehokardiografske prediktore: veličina lijeve pretkomore; • Anamnestičko-epidemiološke prediktore: trajanje atrijske fibrilacije prije električne kardioverzije, EHRA skor (eng. European Heart Rhythm Association score) koji je definisan kroz simptomatsko ograničenje bolesnika u obavljanju svakodnevnih aktivnosti; • Farmakološke prediktore: upotreba SGLT2 inhibitora, antiaritmika (Ic i III klasa), beta-blokatora. Navedeni paramteri su pokazali prediktivnu vrijednost za procjenu recidiva AF nakon drugih procedura (pr. radiofrekventna kateter ablacija), ali nije ispitivana njihova uloga u predikciji recidiva AF nakon električne kardioverzije.	
Pregled istraživanja	

Električna kardioverzija je jedna od najvažnijih terapijskih opcija za kontrolu ritma kod pacijenata sa perzistentnom atrijskom fibrilacijom. I pored velike stope inicijalno uspješne procedure, stopa recidiva je prilično visoka. Podaci koje doijamo iz literature dosta variraju, ali veliki broj studija pokazuje da je najveća stopa recidiva u prvim mjesecima nakon kardioverzije, a već nakon godinu dana od procedure više od polovine pacijenata nije u sinusnom ritmu [5, 6, 7]. Stopa recidiva AF nakon tri mjeseca od urađene električne kardioverzije iznosi oko 25% [6]. Zato je važno jasno definisati prediktore uspješne električne kardioverzije. Značaj definisanja prediktora leži u činjenici da je dugo trajanje atrijske fibrilacije povezano sa povećanim morbiditetom i mortalitetom i predstavlja veliko opterećenje za cjelokupan zdravstveni sistem. Progresija ka permanentnoj formi AF dovodi do povećanja rizika od kardiovaskularnih komorbiditeta, hospitalizacije i ukupnog mortaliteta [8]. Prethodne studije su identifikovale određene prediktore recidiva atrijske fibrilacije kao što su: starost pacijenta, veličina lijeve prekomore, prethodno trajanje atrijske fibrilacije i upotreba antiaritmika [2, 3, 4].

1. Elektrokardiografski prediktori recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije

Električna inhomogenost lijeve prekomore koja dovodi do haotičnih kružnih (eng. reentry) fenomena, osnov je za održavanje atrijske fibrilacije. Električna inhomogenost se može analizirati praćenjem abnormalnosti morfologije i hronologije P talasa i P talasnih indeksa na EKG-u. Abnormalnosti P talasa mogu predvidjeti rizik recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije [9, 10]. Produženo trajanje P-talasa kao i promjena njegove morfologije mogu biti prediktori recidiva atrijske fibrilacije unutar mjesec dana od električne kardioverzije [9, 10]. P talasni indeksi (maksimalno trajanje P talasa i P talasna širina) kao i PTF u V1 (eng. P wave terminal force in V1) takode mogu biti od koristi pri procjeni pojave recidiva nakon EKV. Duže trajanje P talasa i veći PTF su korisni prediktori ranog recidiva AF nakon inicijalno uspješne električne kardioverzije [11]. Pojedina istraživanja ukazuju na to da dužina P talasa nije dovoljan prediktor i ne može nezavisno predvidjeti recidiv atrijske fibrilacije [12]. U studiji koju su sprovedli Choi i sar. pokazano je da su granične vrijednosti P talasa >134 ms i PTF >50 mm korisni prediktori recidiva atrijske fibrilacije [13]. Interatrijalni blok (IAB) sprovođenja je izdvojen kao prediktor kasnog recidiva AF nakon farmakološke kardioverzije nezavisno od upotrebe antiaritmijske terapije [14]. Interatrijalni blok se definiše kao produženje trajanja P talasa >120 ms. Uznappedovalni interatrijalni blok postoji kada pored produženja P talasa >120 ms postoje i bifazni P talasi u inferiornim odvodima [14, 15]. Uzrok IAB je potpuna blokada sprovođenja impulsa preko Bahmanovog snopa što dovodi do toga da se depolarizacija lijeve prekomore odvija retrogradno od zone AV čvora te se na EKG-u bilježi negativna druga polovina P talasa [15]. Postojanje uznappedovalog IAB ukazuje na značajnu fibrozu lijeve prekomore koja je važan patofiziološki supstrat za nastanak i održavanje atrijske fibrilacije [16]. U FinCV2 studiji je pokazano da je uznappedovalni IAB nezavisni prediktor recidiva atrijske fibrilacije nakon EKV (OR 4.51, 95% CI 1.76-11.56, $p = 0.002$) [17].

2. Laboratorijski prediktori recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije

U literaturi postoje podaci koji nam govore o ulozi brojnih laboratorijskih markera u predikciji nastanka ili recidiva atrijske fibrilacije. Brojne studije su ispitivale značaj jednostavnih hematoloških indeksa kao što su MCV, MCH, odnos neutrofila i limfocita (NLR), odnos trombocita i limfocita (PLR), RDW i PDW. Yanagisawa i sar. su pokazali da visoke vrijednosti RDW mogu biti nezavisni prediktor recidiva AF nakon kateter ablacije kod pacijenata sa srčanom slabošću [18]. Povišene vrijednosti PLR su dobar prediktor recidiva AF nakon EKV

tokom perioda praćenja od 6 mjeseci [19]. Još jedan marker koji može poslužiti kao jednostavan, lako dostupan i jeftin prediktor rekurencije AF je NLR [20]. I drugi hematološki indeksi su pokazali slične prediktivne vrijednosti. Pacijenti sa atrijskom fibrilacijom imaju povećane nivoe markera inflamacije. U prilog tome govore i neki od prethodno pomenutih hematoloških indeksa (PLR, NLR). Sistemska upala niskog stepena koja je praćena porastom visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) ima važnu ulogu u patogenezi aterosklerotske bolesti srca i dio je Reynoldsovog sistema bodovanja rizika za predviđanje kardiovaskularnog rizika [21]. Vrijednost hsCRP prije kardioverzije predstavlja nezavisni prediktor uspješne kardioverzije AF i održavanja sinusnog ritma [22]. Nivoi hsCRP prije i nakon električne kardioverzije, predviđaju dugoročni rizik od recidiva AF [22, 23]. Studije pokazuju da su smanjeni nivoi hsCRP-a povezani sa dužim održanjem sinusnog ritma nakon električne kardioverzije [23]. Niske vrijednosti hsCRP prije električne kardioverzije povezane su s nižim rizikom od recidiva atrijske fibrilacije nakon kardioverzije [24]. Istraživanja takođe pokazuju da je nizak CRP povezan sa dugotrajnim održavanjem sinusnog ritma nakon električne kardioverzije AF [25]. Rađene su metaanalize koje su ukazale na pozitivnu povezanost između nedostatka vitamina D i rizika od AF, iako je postojala značajna heterogenost u dizajnu studija [26, 27]. Pojedini autori ukazuju na to da postoji snažna povezanost između nivoa vitamina D i recidiva AF nakon električne kardioverzije. Jedan od prediktor visokog rizika recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije mogao bi biti nedostatak vitamina D, a njegova suplementacija tokom perioda praćenja može pomoći u održavanju sinusnog ritma [28]. Određivanje nivoa vitamina D prije električne kardioverzije može pomoći u predviđanju uspjeha kardioverzije, a moguća korekcija niskih nivoa vitamina D može povećati šanse za uspješnu kardioverziju [29]. S druge strane postoje istraživanja koja ukazuju da ne postoji povezanost između nivoa vitamina D i atrijske fibrilacije [30]. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo da li postoji direktna uzročna veza između nedostatka vitamina D i ranog recidiva AF nakon električne kardioverzije.

3. Ostali prediktori recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije

Prethodne studije su nedvosmisleno pokazale da faktori kao što su starost pacijenta, veličina lijeve prekomore, prethodno trajanje atrijske fibrilacije i upotreba antiaritmika imaju značajnu ulogu u predikciji recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije [2, 3, 4]. Kod pacijenata sa simptomatskom perzistentnom AF i povećanjem lijeve prekomore, septalni E/e' odnos ≥ 11 i trajanje AF >90 dana su prediktori ranog recidiva AF nakon EKV [17]. Kod bolesnika s perzistentnom AF, tjelesna masa i trajanje AF nezavisni su prediktori uspješne električne kardioverzije. Kratko trajanje AF, liječenje beta blokatorima ili verapamilom/diltiazemom nezavisni su prediktori održavanja sinusnog ritma. Uloga SLGT2 inhibitora u predikciji ranog recidiva AF nakon EKV nije ispitivana.

Cilj i hipoteze

Cilj istraživanja:

Cilj istraživanja je definisati kliničke prediktore ranog recidiva atrijske fibrilacije nakon uradene električne kardioverzije. Navedeni klinički prediktori bili bi podijeljeni u pet kategorija (elektrokardiografski, laboratorijski, ehokardiografski, anamnestičko-epidemiološki i farmakološki). Pratila bi se njihova povezanost i kauzalnost sa stopom recidiva atrijske fibrilacije nakon uspješne kardioverzije.

Nulte hipoteze:

Hipoteza 1: Maksimalno trajanje P talasa nije nezavisni prediktor ranog recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Hipoteza 2: Veće vrijednosti disperzije P talasa i odnosa maksimalnog i minimalnog trajanja P talasa nisu nezavisni prediktori ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Hipoteza 3: Niže vrijednosti serumskog magnezijuma nisu nezavisni prediktor ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Hipoteza 4: Veće vrijednosti markera inflamacije (CRP i hsCRP) nisu nezavisni prediktori ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Hipoteza 5: Hematološki indeksi: RDW, PDW, PLR i NLR nisu nezavisni prediktori ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Hipoteza 6: Upotreba SGLT2 inhibitora nije nezavisni prediktor ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Alternativne hipoteze:

Hipoteza 1: Maksimalno trajanje P talasa je nezavisni prediktor ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Hipoteza 2: Veće vrijednosti disperzije P talasa i odnosa maksimalnog i minimalnog trajanja P talasa su nezavisni prediktori ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Hipoteza 3: Niže vrijednosti serumskog magnezijuma su nezavisni prediktor ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Hipoteza 4: Veće vrijednosti markera inflamacije (CRP i hsCRP) su nezavisni prediktori ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Hipoteza 5: Hematološki indeksi: RDW, PDW, PLR i NLR su nezavisni prediktori ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Hipoteza 6: Upotreba SGLT2 inhibitora je nezavisni prediktor ranog recidiva atrijalne fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Materijali, metode i plan istraživanja

Dizajn studije: Retrospektivno-prospektivna jednocentrična kontrolisana opservaciona studija.

Regrutacija, period uključenja i veličina uzorka:

Studijsku populaciju će činiti pacijenti sa perzistentnom nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom kojima je radena ili će se raditi električna kardioverzija. U studiju će biti uključeni svi pacijenti kojima je urađena elektivna električna kardioverzija u periodu od 1. jula 2022. do 31. decembra 2024. godine. Retrospektivno će biti uključeni svi pacijenti kojima je urađena elektivna električna kardioverzija atrijalne fibrilacije u periodu od 01.07.2022. godine do 30.09.2024. godine i kod kojih je nakon procedure registrovan sinusni ritam. Prospektivno će biti uključeni pacijenti kojima je planirana elektivna električna kardioverzija u periodu od 01.10.2024. godine do 31.12.2024. godine. Prije procedure svim pacijentima će se raditi transtorakalna i transezofagealna ehokardiografija radi procjene eventualnog prisustva stranog sadržaja u lijevoj pretkomori. Takođe će se raditi standardni 12-kanalni EKG. Ukoliko inicijalna procedura bude uspješna tj. dođe do uspostavljanja sinusnog ritma i ukoliko ne bude kriterijuma za isključenje iz istraživanja, pacijenti će biti uključeni u isto i praćeni naredna tri mjeseca. Nakon električne kardioverzije pacijentima će se radi EKG odmah i jedan sat nakon procedure (brzina EKG papira 25 mm/s i/ili 50 mm/s), a zatim svakog mjeseca tokom naredna tri mjeseca radi procjene održanja sinusnog ritma. Ukoliko u međuvremenu tj. između kontrolnih pregleda pacijent bude imao tegobe koje nalikuju tegobama koje je imao prije uspostavljanja sinusnog ritma ili ukoliko osjeti epizode ubrzanog ili nepravilnog rada srca pacijentu će se preporučiti da se javi ljekaru (članu istraživačkog tima ili drugom ljekaru) kako bi se uradio EKG radi procjene i dokumentovanja mogućeg recidiva AF. Kada je riječ o pacijentima koji se retrospektivno uključuju u studiju, podaci o njima će se prikupljati iz istorija bolesti i pomoću elektronskog kartona. Predviđeno je da u studiju bude uključeno do 250 pacijenata.

Kriterijumi za uključenje u istraživanje

- Uspješna električna kardioverzija kod pacijenta sa nevalvularnom perzistentnom AF
- Pacijenti stariji od 18 godina

Kriterijumi za isključenje iz istraživanja

- Pacijentovo odbijanje da učestvuje u studiji
- Neuspješna EKV ili ponovno uspostavljanje AF ubrzo nakon EKV (IRAF - immediate reinitiation of AF)
- Valvularna AF
- Bolesnici s trombom u apendiksu lijeve pretkomore ili drugim srčanim šupljinama
- Sindrom opstruktivne apneje u snu
- Akutni koronarni sindrom
- Pacijenti mlađi od 18 godina

Prediktori koji će se pratiti će biti podijeljeni u pet kategorija:

1. Elektrokardiografski prediktori
2. Laboratorijski prediktori
3. Ehokardiografski prediktori
4. Anamnestičko-epidemiološki prediktori
5. Farmakološki prediktori

Elektrokardiografski prediktori koji će se pratiti:

- Trajanje P talasa mjereno u D2 odvodu.
- Maksimalno trajanje P talasa (Pmax) definisano kao najduže mjerljivo trajanje P talasa u bilo kojem ekstremitetnom odvodu.
- Minimalno trajanje P talasa (Pmin) definisano kao najkraće mjerljivo trajanje P talasa u bilo kojem ekstremitetnom odvodu.
- Disperzija P talasa (eng. P wave dispersion - PWd) koja se dobija matematički kao razlika Pmax i Pmin
- P-odnos (eng. P wave ratio - PRa) koji se definiše kao količnik Pmax i Pmin
- PWd i PRa su parametri koji nam govore o električnoj inhomogenosti lijeve pretkomore što je jedan od glavnih mehanizama održavanja AF.

Laboratorijski prediktori koji će se pratiti

Prije električne kardioverzije pacijentima će se uzimati krv za standardne analize kao što su kompletna krvna slika (KKS) i osnovni metabolički (biohemijski) panel. Ovi parametri će se koristiti kao prediktori recidiva atrijalne fibrilacije. Jednostavni hematološki indeksi koji će se pratiti kao prediktori recidiva atrijalne fibrilacije: vrijednost hemoglobina, MCV, MCH, odnos neutrofila i limfocita (NLR), odnos trombocita i limfocita (PLR), RDW i PDW.

Drugi laboratorijski parametri koji će se pratiti: glukoza, urea, kreatinin, GFR, CRP, hsCRP, AST, ALT, mokraćna kiselina, odnos mokraćne kiseline i kreatinina, elektroliti (kalijum, natrijum i magnezijum).

Ehokardiografski prediktori koji će se pratiti:

- Veličina lijeve pretkomore
- Ejekciona frakcija lijeve komore

- Valvularni aparat srca
- Prisustvo tromba u srčanim šuplinama
- Prisustvo spontanog echo kontrasta u lijevoj pretkmori

Anamnestičko-epidemiološki prediktori koji će se pratiti:

- Pol i starost pacijenata
- Prethodno trajanje atrijalne fibrilacije
- Prisustvo komorbiditeta
 - Kardiološki komorbiditeti: hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, srčana slabost, ishemijska bolest srca
 - Drugi komorbiditeti: hronična opstruktivna bolest pluća, hronična bubrežna bolest, hipotenzija ili hipertireoza, hiperplazija prostate (za muškarce), gojaznost, neoplastične bolesti
- Prethodne operacije
- EHRA skor

Farmakološki prediktori koji će se pratiti:

- Upotreba SGLT2 inhibitora
- Upotreba antiaritmijske terapije (Ic ili III klasa antiaritmika)
- Upotreba beta-blokatora (BB)
- Upotreba ACE inhibitora/ARNI
- Upotreba antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA)

Nakon perioda praćenja i bez blanking perioda pacijenti će biti razvrstani i dvije grupe. Prvu grupu će činiti pacijenti koji su nakon tri mjeseca praćenja i dalje u sinusnom ritmu, a drugu grupu će činiti pacijenti kod kojih je došlo do recidiva atrijalne fibrilacije unutar tri mjeseca praćenja. Vršice se statističko poređenje prethodno navednih prediktora kod ove dvije grupe pacijenata.

Statistička obrada podataka

Svi prikupljeni podaci biće obrađeni metodama deskriptivne i analitičke statistike. Za analizu podataka korišće se statistički softver SPSS (najnovija verzija; SPSS Inc.). Kvantitativne varijable će biti prikazane kao srednje vrijednosti ($\pm$ SD), a kategoričke varijable kao broj pacijenata (postotak). Za poređenje navedene dvije studijske grupe izvodice se sledeći testovi: hi-kvadrat test, Fisherov egzaktni test i t testovi nezavisnog uzorka. Univarijantna i multivarijantna logistička regresija će se sprovesti kako bi se identifikovali prediktori recidiva AF, a unakrsni odnos (eng. odds ratio - OR) će biti prikazan sa intervalom povjerenja (eng. confidence interval - CI) od 95%. Za analizu perioda bez recidiva AF, korsiće se Kaplan-Meierova krivulja preživljavanja. ROC (Receiver Operative Characteristic) krivulja će služiti za procjenu optimalnih cut-off vrijednosti laboratorijskih i elektrokardiografskih prediktora recidiva AF. Svi statistički testovi trebaju biti dvostrani, a p-vrijednost <0.05 će se smatrati statistički značajnom.

Etička pitanja

Istraživanje će se sprovesti u skladu s ovim protokolom, trenutnom verzijom Helsinške deklaracije, ICH GCP i primjenjivim lokalnim zakonskim i regulatornim zahtjevima.

Prije početka istraživanja, protokol istraživanja i informacije o ispitaniku/informisani pristanak i bilo koji drugi dokument vezan za istraživanje prema važećim zakonima i propisima biće

dostavljen Etičkom komitetu institucije u kojoj se sprovodi istraživanje i/ili drugim regulatornim tijelima (ukoliko je to potrebno) na pismeno odobrenje. Sve izmjene protokola, nove ili izmijenjene informacije koje zahtijevaju etičko razmatranje takođe će biti dostavljene na pismeno odobrenje.

Informacije o pacijentu i informisani pristanak: Pacijenti/zakonski zastupnici pacijenata biće obaviješteni o ciljevima studije. Svim pacijentima biće osigurana povjerljivost podataka.

Prije pokretanja bilo kakvih aktivnosti povezanih s ispitivanjem, pacijenti/pravni zastupnici moraće dati informisani pristanak. Učešće u istraživanju je u potpunosti dobrovoljno. Pacijenti imaju pravo povući se iz studije u bilo kojem trenutku bez uticaja na njihovu buduću zdravstvenu zaštitu.

Koristiće se elektronski obrazac za prijavu slučaja (e-CRF). Ovo rješenje je usklađeno sa GDPR, HDH i ISO 27001 sertifikovanim hostingom.

Rezultati istraživanja biće dokumentovani i objavljeni (npr. u časopisu ili prezentovani na naučnom skupu).

Očekivani naučni doprinos

Očekujemo da ovim istraživanjem potvrdimo ranije definisane i predložimo nove prediktore recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije. Naše istraživanje trebalo bi da otvori potencijalno nova terapijska rešenja za pacijente sa perzistentnom formom atrijske fibrilacije tako što bi se identifikovali potencijalni protektivni faktori i mehanizmi kao što je nivo serumskog magnezijuma ili upotreba SGLT2 inhibitora. Takođe, identifikovanjem elektrokardiografskih prediktora (maksimalna dužina trajanja P talasa i disperzija P talasa) moglo bi se na jednostavan način procijeniti koliki je benefit od električne kardioverzije te se na taj način stvaraju pretpostavke za dalje planiranje sofisticiranijih terapijskih rešenja kao što je radiofrekventna ablacija. Očekujemo da ovim istraživanjem doprinesemo boljem razumijevanje akcionog potencijala atrijske fibrilacije kod pacijenata koji imaju perzistentnu formu atrijske fibrilacije što pored akademskog ima i važan klinički tj. praktični značaj. Zaključno, očekujemo da rezultati naše studije doprinesu boljem razumijevanju elektrofiziologije srca i da doprinesu ukupnom boljem razumijevanju fenomena atrijske fibrilacije te predlože nove terapijske strategije koje će smanjiti rizik od recidiva atrijske fibrilacije nakon električne kardioverzije.

Spisak objavljenih radova kandidata

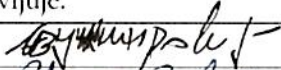
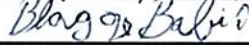
1. Bayes-Genis A, Krljanac G, Zdravković M, et al. The 'peptide for life' initiative in the emergency department study. *ESC Heart Fail.* 2024;11(2):672-680. doi:10.1002/ehf2.14625
2. R. Stojanović, J. Djurković, **B. Babić**, V. N. Ivanović, B. Lutovac and M. Stork, "A Toolset for Blood Pressure Visualization and Measurement in Time, Frequency and Time-Frequency Domains," 2024 13th Mediterranean Conference on Embedded Computing (MECO), Budva, Montenegro, 2024, pp. 1-6, doi: 10.1109/MECO62516.2024.10577773.

Popis literature

1. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J.* 2012;163(5):887-893. doi:10.1016/j.ahj.2012.02.015
2. Raitt MH, Volgman AS, Zoble RG, et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J.* 2006;151(2):390-396. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.019
3. Raniga D, Goda M, Hattingh L, Thorning S, Rowe M, Howes L. Left atrial volume index: A predictor of atrial fibrillation recurrence following direct current cardioversion - A systematic

- p>review and meta-analysis.
- Int J Cardiol Heart Vasc.*
- 2024 Feb 23;51:101364. doi: 10.1016/j.ijcha.2024.101364.
4. Umeojiako W, Dali M, Lewis M, Chan T, Nageye F et al. Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation in the Era of Catheter Ablation: A Real-world Observational Study. *European Journal of Arrhythmia & Electrophysiology.* 2022; 8. 25. 10.17925/EJAE.2022.8.1.25.
 5. Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, et al. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Europace.* 2020;22(8):1149-1161. doi:10.1093/europace/eaab057
 6. Martínez-Brotóns AM, Ruiz-Granell R, Morell S, et al. Rendimiento terapéutico de un protocolo prospectivo de cardioversión en la fibrilación auricular persistente [Therapeutic success of a prospective cardioversion protocol for persistent atrial fibrillation]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(10):1038-1046. doi:10.1157/13093981
 7. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2001;24(3):238-244. doi:10.1002/clc.4960240313
 8. Piccini JP, Passman R, Turakhia M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Varma N. Atrial fibrillation burden, progression, and the risk of death: A case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *EP Eur.* 2018;21:404-413. doi: 10.1093/europace/euy222.
 9. Gonna H, Gallagher MM, Guo XH, Yap YG, Hnatkova K, Camm AJ. P-wave abnormality predicts recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a prospective study. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(1):57-62. doi:10.1111/anec.12087.
 10. Fujimoto Y, Yodogawa K, Maru YJ, et al. Advanced interatrial block is an electrocardiographic marker for recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Int J Cardiol.* 2018;272:113-117. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.135.
 11. Huang Z, Zheng Z, Wu B, Tang L, Xie X, Dong R, Luo Y, Li S, Zhu J, Liu J. Predictive value of P wave terminal force in lead V1 for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020 Jul;25(4):e12739. doi: 10.1111/anec.12739. Epub 2020 Feb 5.
 12. Blanche C, Tran N, Carballo D, Rigamonti F, Burri H, Zimmermann M. Usefulness of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014 May;19(3):266-72. doi: 10.1111/anec.12131. Epub 2014 Jan 8.
 13. Choi JH, Kwon HJ, Kim HR, Park SJ, Kim JS, On YK, Park KM. Electrocardiographic predictors of early recurrence of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2021 Nov;26(6):e12884. doi: 10.1111/anec.12884. Epub 2021 Jul 31.
 14. Enriquez A, Conde D, Hopman W, Mondragon I, Chiale PA, de Luna AB, Baranchuk A. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther.* 2014 Apr;32(2):52-6. doi: 10.1111/1755-5922.12063.
 15. Bejarano-Arosemena R, Martínez-Sellés M. Interatrial Block, Bayés Syndrome, Left Atrial Enlargement, and Atrial Failure. *J Clin Med.* 2023 Nov 26;12(23):7331. doi: 10.3390/jcm12237331.
 16. De Luna AB, Baranchuk A, Robledo LAF, et al. Diagnosis of interatrial block. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(3):161-165
 17. Relander A, Hellman T, Vasankari T, Nuotio I, Airaksinen JKE, Kiviniemi T. Advanced interatrial block predicts ineffective cardioversion of atrial fibrillation: a FinCV2 cohort

- p>study.
- Ann Med*
- . 2021;53(1):722-729. doi:10.1080/07853890.2021.1930139
18. Yanagisawa S, Inden Y, Kato H, et al. Elevated Red Blood Cell Distribution Width Predicts Recurrence After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure - Comparison With Non-Heart Failure Patients. *Circ J*. 2016;80(3):627-638. doi:10.1253/circj.CJ-15-1152
 19. Dereli S, Bayramoğlu A, Yontar OC. Usefulness of platelet to lymphocyte ratio for predicting recurrence of atrial fibrillation after direct current cardioversion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24(2):e12616. doi:10.1111/anc.12616
 20. Karavelioğlu Y, Karapınar H, Yüksel M, Memiş K, Sarak T, Kurt R, Yılmaz A. Neutrophil to lymphocyte ratio is predictor of atrial fibrillation recurrence after cardioversion with amiodarone. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Jan;21(1):5-9. doi: 10.1177/1076029613518368. Epub 2014 Jan 14.
 21. Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, Pais P. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res*. 2015 Sep;142(3):261-8. doi: 10.4103/0971-5916.166582.
 22. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol*. 2006;108(3):346-353. doi:10.1016/j.ijcard.2005.05.021.
 23. Celebi OO, Celebi S, Canbay A, Ergun G, Aydogdu S, Diker E. The effect of sinus rhythm restoration on high-sensitivity C-reactive protein levels and their association with long-term atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *Cardiology*. 2011;118(3):168-174. doi:10.1159/000327998.
 24. Henningsen KM, Therkelsen SK, Bruunsgaard H, Krabbe KS, Pedersen BK, Svendsen JH. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69(3):425-432. doi:10.1080/00365510802676848.
 25. Loricchio ML, Cianfrocca C, Pasceri V, et al. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol*. 2007;99(10):1421-1424. doi:10.1016/j.amjcard.2006.12.074.
 26. Zhang Z, Yang Y, Ng CY, Wang D, Wang J, Li G, Liu T. Meta-analysis of Vitamin D Deficiency and Risk of Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2016 Sep;39(9):537-43. doi: 10.1002/clc.22563. Epub 2016 Aug 24.
 27. Liu, X., Wang, W., Tan, Z. *et al*. The relationship between vitamin D and risk of atrial fibrillation: a dose-response analysis of observational studies. *Nutr J* 18, 73 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0485-8>.
 28. Yaman B, Cerit I, Günsel HK, et al. Is there any Link Between Vitamin D and Recurrence of Atrial Fibrillation after Cardioversion?. *Braz J Cardiorasc Surg*. 2020;35(2):191-197. Published 2020 Apr 1. doi:10.21470/1678-9741-2019-0166
 29. Effat FE, Tawfik IM. Relationship between vitamin D deficiency and success of cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2022;33(2):209-216. doi:10.1007/s00399-022-00846-y.
 30. Rienstra M, Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Booth SL, Jacques PF, Lubitz SA, Yin X, Levy D, Magnani JW, Ellinor PT, Benjamin EJ, Wang TJ. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. *Am Heart J*. 2011 Sep;162(3):538-41. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.013. Epub 2011 Aug 11.
 31. Fornengo C, Antolini M, Frea S, et al. Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion in patients with left-atrial dilation. *Eur Heart J Cardiorasc Imaging*. 2015;16(3):335-341. doi:10.1093/ehjci/jeu193.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM		
Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.		
Prvi mentor	Mihailo Vukmirović	
Doktorand	Blagoje Babić	
IZJAVA		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.		
U Podgorici, 05.09.2024.		
		Ime i prezime doktoranda 