

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
www.ucg.ac.me/med
infomedf@ucg.ac.me



**FACULTY OF
MEDICINE**

Address: Kruševac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
www.ucg.ac.me/med
infomedf@ucg.ac.me

Broj: 617/11-1
Podgorica, 22.04.2024. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije
n/r predsjedniku – prof. dr Borisu Vukićeviću**

Poštovani,

U skladu sa stavom 3 člana 35 i tačkom 3.6. Vodiča za doktorske studije, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije (obrazac D1) i inoviranu prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda dr med Sare Stanišić.

S poštovanjem,

**MEDICINSKI FAKULTET
DEKAN,**

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 617/11
Podgorica, 18.04.2024. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj: 513/20 i 561/22), Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 18.04.2024. godine donijelo je

ODLUKU

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata dr med Sare Stanišić broj: 80/4-1 od 22.02.2024. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Predikcija gastrointestinalnih krvarenja kod primjene direktnih oralnih antikoagulanasa u atrijalnoj fibrilaciji**“ kandidata dr med Sare Stanišić.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i inovirani obrazac Prijave teme doktorske disertacije (obrazac PD broj: 80/4-2 od 22.02.2024. godine), dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

OBRAZLOŽENJE

Dr med Sara Stanišić podnijela je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom **“Predikcija gastrointestinalnih krvarenja kod primjene direktnih oralnih antikoagulanasa u atrijalnoj fibrilaciji”** dana 01.11.2023. godine (Broj prijave: 1764).

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 07.12.2023. godine imenovalo je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidatkinje dr med Sare Stanišić u sastavu: prof. dr Aneta Bošković, prof. dr Brigita Smolović i prof. dr Miodrag Radunović.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložila istraživački program doktorske teze, dana 14.02.2024. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:80/4-1 od 22.02.2024. godine i predložila određene korekcije, koje je kandidatkinja ispoštovala i dostavila novu Prijavu teme, broj: 80/4-2 od 22.02.2024. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 18.04.2024. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 80/4-1 od 22.02.2024. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,
Prof. dr Miodrag Radunović, dekan



OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr med Sara Stanišić
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	2/2021
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Predikcija gastrointestinalnih krvarenja kod primjene direktnih oralnih antikoagulanasa u atrijalnoj fibrilaciji
Na engleskom jeziku	Prediction of gastrointestinal bleeding during use of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	18.04.2024.
Naučna oblast doktorske disertacije	gastroenterohepatologija i kardiologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Odbrana polaznih istraživanja za izradu doktorske disertacije održana je 14.02.2024. u 10:00 h na Medicinskom fakultetu u Podgorici pred komisijom u sastavu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta u Podgorici (predsjednik) 2. Prof. dr Brigita Smolović, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta u Podgorici (mentor) 3. Prof. dr Miodrag Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Podgorici <p>Doktorand je u odgovarajućem vremenskom okviru obrazložio temu svoje doktorske disertacije kroz sveobuhvatan osvrt na dosadašnja saznanja iz naučne literature, koncizno je objasnio metodologiju istraživanja, ciljeve, hipoteze koje će ispitivati i očekivani naučni doprinos. Komisija je donijela jednoglasnu odluku da je doktorand uspješno odbranio polazna istraživanja doktorske disertacije.</p>	
B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE	

B1. Obrazloženje teme

Atrijalna fibrilacija (AF) je čest razlog morbiditeta i mortaliteta u populaciji širom svijeta¹. Prema podacima iz 2023. u svijetu preko 60 000 000 ljudi boluje od AF, što je čini najčešćom srčanom aritmijom². Tromboembolijske komplikacije AF su česte i nerijetko zahtijevaju preventivnu primjenu oralnih antikoagulanasa (OAK). Vitamin K antagonisti se više od pola vijeka koriste za prevenciju tromboze kod AF i donedavno su predstavljali jedine dostupne OAK. Iako relativno nova i skupa grupa lijekova, novi/direktni oralni antikoagulansi (DOAK) su doživjeli ekspanziju u profilaktičkoj i terapijskoj primjeni kod tromboembolijskih oboljenja³. DOAK su brzo postali atraktivni zahvaljujući svojim pogodnijim farmakološkim karakteristikama i poslije dužeg vremena su omogućili drugačiji i jednostavniji pristup tromboembolijskim poremećajima. Njihovim pronalaskom prevaziđeni su nedostaci varfarina, prvenstveno po pitanju mnogobrojnih interakcija sa drugim lijekovima i hranom, neophodnosti učestalog monitoringa koagulacionih parametara i slabljenja komplijanse pacijenata zbog čega je bio povećan rizik za ishemijski moždani udar (MU)⁴. Gastrointestinalno krvarenje (GIK) kao komplikacija primjene DOAK nije rijetka, a faktori koji povećavaju učestalost i mortalitet nisu do sada potpuno razjašnjeni⁵. Na osnovu podataka iz metaanaliza i sistemskih pregleda literature rizik za masivno GIK je 1.5%, za klinički relevantno nemasivno GIK 0.6%, za krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (GGIK) 1.5%, a iz donjeg dijela gastrointestinalnog trakta (DGIK) 1%⁶. Rezultati studija koje su se bavile komparacijom učestalosti, težine i distribucije GIK kod DOAK i varfarina veoma su konfliktni⁷. Takođe je nedovoljno studija koje su se bavile komparacijom GIK kod različitih DOAK. Prema preporukama Evropskog društva kardiologa za AF iz 2020. godine, ne postoji jedinstven stav za ordiniranje DOAK kod pojedinih komorbiditeta, naročito kod pacijenata sa malom ili prekomjernom tjelesnom masom (IM), bolešću bubrega i polifarmacijom⁸. Ova pitanja su predmet brojnih metaanaliza i sistemskih pregleda literature, jer se radi o kontroverznoj temi sa mnoštvo neslaganja. Uzimajući u obzir sve veću upotrebu DOAK u prevenciji MU kod nevalvularne AF, nameće se potreba za dodatnim studijama čiji bi rezultati doprinijeli daljem rasvjetljavanju navedenog pitanja i novim saznanjima radi uspješne optimizacije terapijskog režima, sa ciljem smanjenja učestalosti i težine GIK kao komplikacije, smanjenja troškova za njegovo zbrinjavanje, poboljšanja komplijanse pacijenata, kvaliteta i dužine života.

Prema podacima iz literature, rizik za nastanak MU kod pacijenata sa AF pet puta je veći u odnosu na ostatak populacije⁹, sklonost ka recidivima je češća a prognoza gora¹⁰. DOAK su od 2013. godine više primjenjivani u odnosu na varfarin¹¹. Njihova primjena ima trend rasta, a uzimajući u obzir broj indikacija, manji broj interakcija, veću terapijsku širinu, brže dejstvo i lakoću primjene očekuje se da će se to nastaviti i u predstojećem periodu¹². U Engleskoj je u periodu od 2015-2019¹³ i Njemačkoj 2005-2016¹⁴ njihova primjena skoro dvostruko porasla. Istovremeno, u skladu sa novijim američkim i evropskim preporukama za tromboembolijsku profilaksu, primjena varfarina se kako u Evropi tako i u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) smanjuje^{15,16}. Krvarenje je glavna komplikacija primjene OAK¹⁷ a najčešća lokalizacija je GIT¹⁸. GGIK nastala zbog primjene DOAK ili varfarina čine oko 15% akutnih nevarikozitetnih krvarenja gornjeg dijela GIT⁷. Njihova učestalost se posljednjih godina povećava zbog rastuće primjene OAK¹⁹, i razlog su velikog finansijskog opterećenja zdravstvenih sistema²⁰. Prema podacima iz stručne literature u Velikoj Britaniji su razlog za 70 000 hospitalizacija na godišnjem nivou²¹. Albrecht H. i saradnici u radu „Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: a real-life data analysis on bleeding profiles, frequency and etiology of patients receiving direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists“ zapažaju da je GIK rjeđe kod DOAK u odnosu na varfarin⁷, a Benamouzig sa saradnicima zaključuje da je manjeg intenziteta, da zahtijeva blaži tretman²² i rjeđe ima fatalan ishod²³. U nekim studijama se međutim navodi da je rizik od GIK

sličan kod obje grupe lijekova (DOAK i varfarina) i da se ne bilježi značajna razlika ni po pitanju stepena krvarenja niti ishoda liječenja²⁴. Nasuprot tome, u stručnoj literaturi se nalazi i veliki broj podataka koji ukazuju da svi DOAK osim apixabana (rivaroxaban, dabigatran i edoxaban u većim dozama) ipak imaju za 25% veći rizik za GIK u odnosu na varfarin i da ih iz tog razloga treba izbjegavati kod pacijenata sa visokim rizikom za GIK²⁵. Prema posljednjim preporukama Evropskog društva kardiologa iz 2020. godine baziranim na mnogobrojnim randomiziranim kontrolisanim studijama (RKS) i metaanalizama, kod pacijenata sa AF (osim kod onih sa mehaničkom srčanom valvulom ili srednjom do teškom mitralnom stenozom) sa CHA₂DS₂-VASc skorom ≥ 2 kod muškaraca ili ≥ 3 kod žena (skor za procjenu rizika za nastanak MU kod nevalvularne AF), DOAK su potisnuli varfarin i predstavljaju lijekove prvog izbora za prevenciju ishemijskog MU²⁶. Najpropisivaniji DOAK u Ujedinjenom Kraljevstvu i SAD je apixaban²⁷, dok je u Holandiji rivaroxaban²⁸. U multinacionalnoj kohortnoj studiji, koja je ujedno i jedna od do sada najvećih koja se bavila upoređivanjem pojedinih DOAK, (obuhvatila je više od pola miliona ispitanika sa novootkrivenom AF kojima je propisan neki od DOAK), utvrđeno je da apixaban značajno rjeđe u odnosu na ostale predstavnike daje GIK, ali da su svi DOAK po pitanju tromboembolijskih komplikacija i uopštenog mortaliteta ekvivalentni²⁹. Apixaban se kod AF pokazao kao najoptimalniji od svih DOAK kada se uzmu u obzir efikasnost i bezbjednost²⁹ dok rivaroxaban predstavlja najnepovoljniji izbor i praćen je najvećom incidencom GGIK i najvećom stopom stacionarnog zbrinjavanja pacijenata³⁰. Rezultati nekih studija ukazuju da dabigatran ima gori sigurnosni profil u odnosu na druge DOAK kada je u pitanju GIK³¹. Na osnovu podataka iz stručne literature, rivaroxaban i dabigatran su u SAD bili najčešći farmakološki jatrogeni uzrok hitnog prijema³². Odabir DOAK treba da bude prilagođen osobenostima pacijenta. U brojnim stručnim radovima se najboljim izborom kod pothranjenih pacijenata sa TM 40-60 kg navodi apixaban i edoxaban³³, kod pacijenata sa niskim rizikom za krvarenje ali visokim rizikom za tromboemboliju dabigatran 150 mg³⁴, kod teškog oštećenja jetre dabigatran 110 mg i apixaban³⁵. U slučaju dispepsije i gastroezofagealne refluksne bolesti se čine najpogodnijim apixaban, edoxaban i rivaroxaban, kod visokog rizika za GIK apixaban i dabigatran 110 mg, kod teških hroničnih bubrenih bolesnika sa glomerulskom filtracijom (GF) 15-49 ml/min se smatraju najoptimalnijim apixaban, edoxaban, rivaroxaban ali i dabigatran 75 mg³⁶. Prema dostupnoj stručnoj literaturi gerijatrijski pacijenti ≥ 75 godina najviše koristi imaju od apixabana i edoxabana³⁷, a kod gojaznih sa indeksom tjelesne mase 40-49 ili TM 120-140 kg bi apixaban, edoxaban i rivaroxaban mogli biti prvi izbor^{35,38-41}. Najčešća lokalizacija krvarenja kod DOAK-a je GIT, sa učestalijom pojavom ali blažom formom u donjem (DGIT) u odnosu na gornji dio GIT (GGIT)¹⁸. Najčešća lezija kod GGIT je bila ulkus a u DGIT hemoroidi i teleangiektazije¹⁸. Rezultati istraživanja pokazuju da je vjerovatnoća za pojavu krvarenja u GGIT najveća godinu dana nakon primjene DOAK¹⁸. Do sada poznati faktori koji predisponiraju pacijente na DOAK za GIK su odmakla starost (≥ 75 godina), TM < 60 kg, komorbiditeti, naročito hipertenzija, dijabetes melitus, renalna i hepatična insuficijencija, peptička ulkusna bolest, prethodna GIK, Helicobacter pylori infekcija, koterapija antiagregacionim lijekovima, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL) i kortikosteroidima, veća doza DOAK (dabigatrana i edoxabana) i visok HAS BLED skor ≥ 3 (skor za procjenu jednogodišnjeg rizika za masivno krvarenje povezano sa OAK)⁴².

B2. Cilj i hipoteze

Cilj istraživanja je da se komparativnom analizom primjene Rivaroxabana, Dabigatrana i Apixabana radi profilakse tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa AF utvrdi učestalost, težina i distribucija GIK, identifikuju faktori rizika, definiše prediktivni scoring sistem i na osnovu

toga odredi koji bi od navedenih lijekova imao najbolji odnos bezbjednosti i efikasnosti kod pacijenata sa različitim komorbiditetima.

Radna hipoteza 1: Krvarenja u gornjim i donjim dijelovima GIT koja se mogu javiti su uglavnom nemasivna, sa dobrim odgovorom na konzervativni tretman.

Radna hipoteza 2: Postoji razlika u riziku za pojavu GIK između Rivaroxabana, Apixabana i Dabigatrana u zavisnosti od pratećih bolesti.

Radna hipoteza 3: Bezbjedonosni profil Rivaroxabana, Apixabana i Dabigatrana za pojavu GIK je različit u zavisnosti od primijenjene doze.

Radna hipoteza 4: Kvantifikacijom identifikovanih faktora rizika moguće je formirati model predviđanja pojave GIK kod primjene Rivaroxabana, Dabigatrana i Apixabana.

Radna hipoteza 5: Rivaroxaban, Dabigatran i Apixaban su efikasni u prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF.

B3. Metode i plan istraživanja

Prospektivna kohortna multicentrična studija će se sprovesti u Kliničkom Centru Crne Gore u Podgorici i Kliničko-bolničkom centru Berane kod bolesnika sa AF i novopropisanim DOAK (u posljednjih mjesec dana od početka istraživanja) u odsustvu srednje ili teške mitralne stenoze i mehaničke srčane valvule u periodu od decembra 2023. do decembra 2025. godine. Studijom će biti obuhvaćeni DOAK registrovani u Crnoj Gori (dabigatran, rivaroxaban i apixaban). Studija će obuhvatiti oko 400 ispitanika. Instrument istraživanja biće specijalno dizajnirani upitnik i medicinska dokumentacija, na osnovu kojih će se formirati baza podataka. Svaki ispitanik će u upitniku i bazi podataka imati svoj identifikacioni broj.

U specijalno dizajniranom upitniku formulisana su pitanja zatvorenog i otvorenog tipa koja se tiču sociodemografskih i antropometrijskih karakteristika ispitanika, stila života, komorbiditeta i polifarmacije. Na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju će se dobiti detaljnije informacije o udruženim oboljenjima i njihovoj težini i ti podaci će biti evidentirani. Tačnije, kod ispitanika koji boluju od hronične bubrežne bolesti biće preciziran stadijum bolesti, tj. da li se radi o I- brzina GF ≥ 90 , II- brzina GF 60-89, III- brzina GF 30-59, IV- brzina GF 15-29 ili V stadijumu bolesti- brzina GF < 15 . Kod ispitanika sa cirozom jetre biće navedeno da li se radi o Child-Pugh A, B ili C stadijumu, a kod ispitanika sa kongestivnom srčanom insuficijencijom NYHA I, II, III ili IV stadijumu.

U upitnik će se unositi rezultati biohemijsko-hematološke analize krvi, analize stolice na *Helicobacter pylori*, vrijednosti HAS BLED skora (skor za procjenu jednogodišnjeg rizika za masivno krvarenje kod primjene OAK u AF), klinička slika GIK, rezultati imidžing dijagnostičkih procedura, modaliteti liječenja, sa posebnim osvrtom na potrebu za transfuzijom krvi i hospitalizacijom, terapijski učinak DOAK, odnosno njihova efikasnost kroz pojavu tromboembolijskih komplikacija tj. ishemijskog MU i tranzitornog ishemijskog ataka (TIA) i uzrok eventualnog mortaliteta. Ishodi koji će se pratiti će biti podijeljeni u ishode koji reflektuju bezbjednost DOAK: GIK (masivno, nemasivno, okultno) i ishode koji reflektuju efikasnost: pojava ishemijskog MU i TIA. Tokom praćenja ispitanika krvarenja van GIT će takode biti evidentirana ali neće biti predmet našeg istraživanja.

Svaki ispitanik će dobiti dokument „Informisani pristanak ispitanika“, u kojem će na jednostavan i razumljiv način biti upoznat sa prirodom istraživanja. Na početku istraživanja će se svim ispitanicima uraditi hematološko-biohemijska analiza krvi i fekalni test na *Helicobacter pylori*, a u slučaju pozitivnog testa biće primijenjena adekvatna eradikaciona terapija i urađen kontrolni test za 4-6 nedjelja radi provjere eradikacije. Na svaka 3 mjeseca će se raditi kontrolna laboratorijska analiza krvi koja će obuhvatiti: kompletnu krvnu sliku (eritrociti, retikulociti, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, trombociti), koagulacione parametre (D dimer, fibrinogen, INR, protrombinsko vrijeme i aPTT), biohemijske parametre (urea, kreatinin, GFR, Na, K, totalni

bilirubin, direktni bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, albumini, ukupni proteini, glukoza, holesterol, trigliceridi). Kod ispitanika sa anemijom i sumnjom na okultno krvarenje radiće se i ferokinetika (TIBC, UIBC, transferin, saturacija transferina, solubilni transferinski receptori) i markeri hemolize (haptoglobin, nekonjugovani bilirubin). Ispitanici sa hipohromnom anemijom muškog pola, starosti > 50 godina, sa gastrointestinalnim tegobama, istorijom inflamatorne bolesti crijeva i polipa i oni bez odgovora na empirijsku terapiju će biti podvrgnuti kolonoskopiji i gastroskopiji dok će ostali biti liječeni empirijski gvoždem. Ispitanicima sa normocitnom anemijom sa sumnjom na krvarenje se neće rutinski raditi endoskopija.

Svim ispitanicima će na početku istraživanja biti određen HAS BLED skor i biće reevaluiran u različitim vremenskim intervalima u zavisnosti od stepena rizika radi praćenja njegove korelacije sa pojavom GIK. Kod ispitanika sa skorom < 3 procjena će se raditi svaka 3 mjeseca, a kod ispitanika sa skorom ≥ 3 na mjesec dana.

Analiziraće se pojava manifestnog i okultnog GGIK i DGIK, njihova udruženost sa dozom i trajanjem primjene DOAK-a, sa demografskim karakteristikama, udruženim bolestima i drugim lijekovima. Ona će biti podijeljena u masivna i nemasivna. Masivno krvarenje će biti definisano jednim od sljedećih kriterijuma: hipotenzija (sistolni krvni pritisak < 90 mmHg), pad hemoglobina > 20g/L, potreba za ≥ 2 jedinice eritrocita, potreba za endoskopijom, interventnom radiološkom ili hirurškom procedurom. Krvarenja koja ne ispunjavaju ni jedan od navedenih kriterijuma biće definisana kao nemasivna.

Ispitanici sa hematemezom i melenom, koji su hemodinamski stabilni biće podvrgnuti ezofagogastroduodenoskopiji (EGD), u slučaju negativnog nalaza i kolonoskopiji (kod refraktorne hemodinamske nestabilnosti eventualno MDCT angiografiji). Hemodinamski stabilni ispitanici sa hematohezijom biće podvrgnuti kolonoskopiji, u slučaju negativnog nalaza EGD, u slučaju refraktorne hemodinamske nestabilnosti MDCT angiografiji. Za pomenute invazivne dijagnostičke procedure biće neophodna saglasnost ispitanika. Kod ispitanika kod kojih se ne pronađu lezije ni jednom od pomenutih metoda, u skladu sa zdravstvenim stanjem sprovedeće se MDCT angiografija a. mesenterice superior kod hemodinamski nestabilnih ispitanika, a videokapsularna endoskopija i MDCT enterografija kod hemodinamski stabilnih. Na osnovu sprovedenih pomenutih dijagnostičkih pretraga biće identifikovana lokalizacija i tip lezije i određen način liječenja- medikamentozni, minimalno invazivni ili operativni, u ambulantnim ili hospitalnim uslovima ili ako dijagnostika ne bude sprovedena, empirijski terapijski algoritam.

Iz studije će biti isključeni: osobe mlađe od 18 godina, trudnice, dojilje, pacijenti sa alergijom na lijek, primjenom DOAK duže od mjesec dana od početka istraživanja, sa vještačkom srčanom valvulom, srednjom i teškom mitralnom stenozom, malignom bolešću jednjaka, želuca ili crijeva, hroničnom primjenom NSAIL, dekompenzovanom bolešću jetre ili INR >1.5, teškom bolešću bubrega, tj. GF < 15 ml/min/1.73m² ili potrebom za dijalizom, pacijenti sa stanjima koja predstavljaju rizik za masivno krvarenje: skorija operacija na mozgu, kičmi ili oku, skorija povreda mozga ili kičme, prisustvo intrakranijalnih malformacija, teška povreda glave (Glazgov koma skor ≤ 8) u prethodne 2 godine, velika operacija u prethodne 4 nedjelje, masivno GIK u posljednjih 6 mjeseci, skorija intracerebralna hemoragija, antikoagulantni poremećaji i teška srčana insuficijencija (NYHA III i IV).

B4. Naučni doprinos

Dosadašnja saznanja o bezbjednosti DOAK po pitanju GIK su limitirana činjenicom da su zaključci o dominantnoj superiornosti apixabana upitna, jer su izvedena iz nepouzdanе indirektnе komparacije u metaanalizama RKS i opservacionim studijama sa konfliktnim rezultatima. Naime četiri ključne RKS (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF TIMI) koje su poredile varfarin i DOAK su pokazale da su rivaroxaban, edoxaban i veća doza dabigatrana, ali

ne i apixaban povezani sa većim rizikom za GIK u odnosu na varfarin. Međutim do sada nisu rađene RKS koje su poredile direktno jedan DOAK sa drugim. Naša studija nije zamišljena kao RKS, ali će zbog svog prospektivnog dizajna imati prepoznatljiv naučni doprinos, s obzirom na dominaciju retrospektivnih studija. Komparativna analiza će dati odgovor na pitanje o prvenstveno bezbjednosti i efikasnosti profilaktičke primjene Rivaroxabana, Dabigatrana i Apixabana u pojavi tromboembolijskih komplikacija kod AF, kao i o stepenu rizika za pojavu GIK tokom njihove primjene. Ispitivanjem učestalosti GIK kod različitih DOAK i njihove povezanosti sa polom, starošću, TM, komorbiditetima i drugom terapijom može se omogućiti bolja individualizacija liječenja tj. prilagođavanje terapijskog režima različitim grupama pacijenata, sa ciljem da se mogućnost nastanka GIK svede na minimum, smanji morbiditet i mortalitet pacijenata i doprinese finansijskom rasterećenju zdravstvenih sistema. Kreiraće se prediktivni scoring sistem za pojavu GIK, odrediti njegova senzitivnost i specifičnost. Prediktivni scoring sistem poslužiće kao vodič u korekciji doze. Bolesnici sa visokim skorom zahtijevaće češći endoskopski gastroenterološki monitoring.



B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Istraživanje će biti multicentrično, tj. sprovedeće se u Kliničkom centru u Podgorici i Kliničko-bolničkom centru u Beranama. Odabir ispitanika će biti izvršen uvidom u zdravstveni informacioni sistem Heliant. Laboratorijska analiza krvi i stolice i imidžing dijagnostičke procedure biće sprovedene u oba centra i njihova primjena korelira sa aktuelnim preporukama za dijagnostiku i praćenje GGIK, DGIK i anemije. Dijagnostičke (laboratorijske i imidžing) procedure koje nisu dostupne u Kliničko-bolničkom centru u Beranama će biti sprovedene u Kliničkom centru u Podgorici. Za njihovo izvođenje neće biti dodatnih finansijskih troškova.

Mišljenje i prijedlog komisije

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, izlaganja doktoranda i diskusije, Komisija je zaključila da:

1. Na osnovu izloženog pregleda dosadašnjih istraživanja, predložena tema doktorske disertacije je aktuelna i relevantna.
2. Metodologija istraživanja je temeljno i precizno osmišljena i izvodljiva je u našim uslovima.
3. Tema doktorske disertacije ima prepoznatljiv naučni doprinos.

Na osnovu prethodno navedenog, Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre doktorandu nastavak istraživačkog rada.		
Prijedlog izmjene naslova		
/		
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora		
/		
Planirana odbrana doktorske disertacije		
2027.godina		
Izdvojeno mišljenje		
Potrebno je detaljnije definisati praćenje učinka DOAK (prevencije tromboembolijskih događaja, prvenstveno ishemijskog MU i TIA) i ishoda.		
		Prof. dr Aneta Bošković
Napomena		
/		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (predsjednik komisije)		
Prof. dr Brigita Smolović, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (mentor)		
Prof. dr Miodrag Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore		
U Podgorici, 16.02.2024.	MP	



PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (predsjednik komisije)	1.Šta se podrazumijeva pod učinkom DOAK i ishodima koji će se pratiti?
	2.Da li će biti moguće izvesti studiju i u Kliničko-bolničkom centru u Beranama?
Prof. dr Miodrag Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore	1.Da li će ispitanici sa pozitivnim fekalnim testom na Helicobacter pylori biti isključeni iz studije?
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
/	
ZNAČAJNI KOMENTARI	
/	



MEDICINSKI FAKULTET			
Primjeno.	Org. jed.	Broj	Prilog
22.02.2024	med	80/4-2	Vrijednost

UNIVERZITET CRNE GORE

Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr med Sara Stanišić
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	2/2021
Ime i prezime roditelja	Veselin Stanišić
Datum i mjesto rođenja	15.11.1997. Berane
Adresa prebivališta	Ulica Rista Dragičevića 17/1 Podgorica
Telefon	+382 69 757-323
E-mail	sarasta1511@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<p>-Učesnik kursa "Kardiopulmonalno cerebralna reanimacija" Društva ljekara urgentne medicine Srbije i seminara "Kardiopulmonalno cerebralna reanimacija u posebnim stanjima" Sekcije za anesteziologiju, intenzivnog liječenja i terapiju bola Srpskog lekarskog društva u Beogradu 31.03-01.04.2023.</p> <p>-Licenca za rad Ljekarske komore Crne Gore 28.07.2022.</p> <p>-Položen stručni ispit 22.06.2022.</p> <p>-Doktorand Univerziteta Crne Gore 2021/2022.godine, srednja ocjena u toku dosadašnjih doktorskih studija 9.71.</p> <p>-Učesnik 5. Internacionalnog kongresa studenata medicine u Sarajevu 20-22.02.2020. godine.</p> <p>-Učesnik IFMSA SCOPE studentske razmjene na odjeljenju anesteziologije i intenzivne njege u Nezavisnoj javnoj univerzitetskoj bolnici br. 4 u Lublinu, Poljska 01.07.2019-31.07.2019. – mentor dr Jaroslaw Woško.</p> <p>-Učesnik IFMSA SCOPE studentske razmjene na odjeljenju kardiologije u Oleksandrijska gradskoj bolnici u Kijevu, Ukrajina 09.07.2018-03.08.2018. – mentor dr Igor Gorda.</p> <p>-Dobitnik 5 godišnjih nagrada za izuzetno postignut uspjeh tokom osnovnih studija.</p> <p>-Visoko obrazovanje – Medicinski fakultet Podgorica Univerziteta Crne Gore – osnovne studije, studijski program medicina 2015-2021. Prosjek u toku studija 9.80</p> <p>-Univerzitet Goethe sertifikat B2 iz njemačkog jezika.</p> <p>-Univerzitet Cambridge sertifikat B2 iz engleskog jezika.</p> <p>-Srednje obrazovanje – Gimnazija Panto Mališić Berane 2011-2012, Gimnazija Slobodan Škerović Podgorica, 2012-2015 – Dobitnik diplome Luča I</p> <p>-Osnovno obrazovanje – Osnovna škola Vuk Karadžić Berane 2003-2011. Dobitnik diplome Luča I.</p>

Radno iskustvo	Doktor medicine u Zavodu za hitnu medicinsku pomoć Podgorica (zaposlena od 10.08.2022.godine)
Popis radova	Stanisic S, Stanisic S , Stanisic B. Lifestyle of pregnant women, risk for PPRM. Abstract book of the XXVI European Congress of Perinatal Medicine; 2018. St.Petersburg-Russia: European Association of Perinatal Medicine; p.371
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Predikcija gastrointestinalnih krvarenja kod primjene direktnih oralnih antikoagulanasa u atrijalnoj fibrilaciji
Na engleskom jeziku	Prediction of gastrointestinal bleeding during use of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation
Obrazloženje teme	
<p>Atrijalna fibrilacija (AF) je čest razlog morbiditeta i mortaliteta u populaciji širom svijeta¹. Prema podacima iz 2023. u svijetu preko 60 000 000 ljudi boluje od AF, što je čini najčešćom srčanom aritmijom². Tromboembolijske komplikacije AF su česte i nerijetko zahtijevaju preventivnu primjenu oralnih antikoagulanasa (OAK). Vitamin K antagonisti se više od pola vijeka koriste za prevenciju tromboze kod AF i donedavno su predstavljali jedine dostupne OAK. Iako relativno nova i skupa grupa lijekova, novi/direktni oralni antikoagulansi (DOAK) su doživjeli ekspanziju u profilaktičkoj i terapijskoj primjeni kod tromboembolijskih oboljenja³. DOAK su brzo postali atraktivni zahvaljujući svojim pogodnijim farmakološkim karakteristikama i poslije dužeg vremena su omogućili drugačiji i jednostavniji pristup tromboembolijskim poremećajima. Njihovim pronalaskom prevaziđeni su nedostaci varfarina, prvenstveno po pitanju mnogobrojnih interakcija sa drugim lijekovima i hranom, neophodnosti učestalog monitoringa koagulacionih parametara i slabljenja komplijanse pacijenata zbog čega je bio povećan rizik za ishemijski moždani udar (MU)⁴. Gastrointestinalno krvarenje (GIK) kao komplikacija primjene DOAK nije rijetka, a faktori koji povećavaju učestalost i mortalitet nisu do sada potpuno razjašnjeni⁵. Na osnovu podataka iz metaanaliza i sistemskih pregleda literature rizik za masivno GIK je 1.5%, za klinički relevantno nemasivno GIK 0.6%, za krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (GGIK) 1.5%, a iz donjeg dijela gastrointestinalnog trakta (DGIK) 1%⁶. Rezultati studija koje su se bavile komparacijom učestalosti, težine i distribucije GIK kod DOAK i varfarina veoma su konfliktni⁷. Takođe je nedovoljno studija koje su se bavile komparacijom GIK kod različitih DOAK. Prema preporukama Evropskog društva kardiologa za AF iz 2020. godine, ne postoji jedinstven stav za ordiniranje DOAK kod pojedinih komorbiditeta, naročito kod pacijenata sa malom ili prekomjernom tjelesnom masom (TM), bolešću bubrega i polifarmacijom⁸. Ova pitanja su predmet brojnih metaanaliza i sistemskih pregleda literature, jer se radi o kontroverznoj temi sa mnoštvo neslaganja. Uzimajući u obzir sve veću upotrebu DOAK u prevenciji MU kod nevalvularne AF, nameće se potreba za dodatnim studijama čiji bi rezultati doprinijeli daljem rasvjetljavanju navedenog pitanja i novim saznanjima radi uspješne optimizacije terapijskog režima, sa ciljem smanjenja učestalosti i težine GIK kao komplikacije, smanjenja troškova za njegovo zbrinjavanje, poboljšanja komplijanse pacijenata, kvaliteta i dužine života.</p>	
Pregled istraživanja	
<p>Prema podacima iz literature, rizik za nastanak MU kod pacijenata sa AF pet puta je veći u odnosu na ostatak populacije⁹, sklonost ka recidivima je češća a prognoza gora¹⁰. DOAK su od 2013. godine više primjenjivani u odnosu na varfarin¹¹. Njihova primjena ima trend rasta, a uzimajući u obzir broj indikacija, manji broj interakcija, veću terapijsku širinu, brže dejstvo</p>	

i lakoću primjene očekuje se da će se to nastaviti i u predstojećem periodu¹². U Engleskoj je u periodu od 2015-2019¹³ i Njemačkoj 2005-2016¹⁴ njihova primjena skoro dvostruko porasla. Istovremeno, u skladu sa novijim američkim i evropskim preporukama za tromboembolijsku profilaksu, primjena varfarina se kako u Evropi tako i u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) smanjuje^{15,16}. Krvarenje je glavna komplikacija primjene OAK¹⁷ a najčešća lokalizacija je GIT¹⁸. GGIK nastala zbog primjene DOAK ili varfarina čine oko 15% akutnih nevarikozitetnih krvarenja gornjeg dijela GIT⁷. Njihova učestalost se posljednjih godina povećava zbog rastuće primjene OAK¹⁹, i razlog su velikog finansijskog opterećenja zdravstvenih sistema²⁰. Prema podacima iz stručne literature u Velikoj Britaniji su razlog za 70 000 hospitalizacija na godišnjem nivou²¹. Albrecht H. i saradnici u radu „Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: a real-life data analysis on bleeding profiles, frequency and etiology of patients receiving direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists“ zapažaju da je GIK rjede kod DOAK u odnosu na varfarin⁷, a Benamouzig sa saradnicima zaključuje da je manjeg intenziteta, da zahtijeva blaži tretman²² i rjede ima fatalan ishod²³. U nekim studijama se međutim navodi da je rizik od GIK sličan kod obje grupe lijekova (DOAK i varfarina) i da se ne bilježi značajna razlika ni po pitanju stepena krvarenja niti ishoda liječenja²⁴. Nasuprot tome, u stručnoj literaturi se nalazi i veliki broj podataka koji ukazuju da svi DOAK osim apixabana (rivaroxaban, dabigatran i edoxaban u većim dozama) ipak imaju za 25% veći rizik za GIK u odnosu na varfarin i da ih iz tog razloga treba izbjegavati kod pacijenata sa visokim rizikom za GIK²⁵. Prema posljednjim preporukama Evropskog društva kardiologa iz 2020. godine baziranim na mnogobrojnim randomiziranim kontrolisanim studijama (RKS) i metaanalizama, kod pacijenata sa AF (osim kod onih sa mehaničkom srčanom valvulom ili srednjom do teškom mitralnom stenozom) sa CHA₂DS₂-VASc skorom ≥ 2 kod muškaraca ili ≥ 3 kod žena (skor za procjenu rizika za nastanak MU kod nevalvularne AF), DOAK su potisnuli varfarin i predstavljaju lijekove prvog izbora za prevenciju ishemijskog MU²⁶. Najpropisivaniji DOAK u Ujedinjenom Kraljevstvu i SAD je apixaban²⁷, dok je u Holandiji rivaroxaban²⁸. U multinacionalnoj kohortnoj studiji, koja je ujedno i jedna od do sada najvećih koja se bavila upoređivanjem pojedinih DOAK, (obuhvatila je više od pola miliona ispitanika sa novootkrivenom AF kojima je propisan neki od DOAK), utvrđeno je da apixaban značajno rjede u odnosu na ostale predstavnike daje GIK, ali da su svi DOAK po pitanju tromboembolijskih komplikacija i uopštenog mortaliteta ekvivalentni²⁹. Apixaban se kod AF pokazao kao najoptimalniji od svih DOAK kada se uzmu u obzir efikasnost i bezbjednost²⁹ dok rivaroxaban predstavlja najnepovoljniji izbor i praćen je najvećom incidencom GGIK i najvećom stopom stacionarnog zbrinjavanja pacijenata³⁰. Rezultati nekih studija ukazuju da dabigatran ima gori sigurnosni profil u odnosu na druge DOAK kada je u pitanju GIK³¹. Na osnovu podataka iz stručne literature, rivaroxaban i dabigatran su u SAD bili najčešći farmakološki jatrogeni uzrok hitnog prijema³². Odabir DOAK treba da bude prilagođen osobenostima pacijenta. U brojnim stručnim radovima se najboljim izborom kod pothranjenih pacijenata sa TM 40-60 kg navodi apixaban i edoxaban³³, kod pacijenata sa niskim rizikom za krvarenje ali visokim rizikom za tromboemboliju dabigatran 150 mg³⁴, kod teškog oštećenja jetre dabigatran 110 mg i apixaban³⁵. U slučaju dispepsije i gastroezofagealne refluksne bolesti se čine najpogodnijim apixaban, edoxaban i rivaroxaban, kod visokog rizika za GIK apixaban i dabigatran 110 mg, kod teških hroničnih bubrežnih bolesnika sa glomerulskom filtracijom (GF) 15-49 ml/min se smatraju najoptimalnijim apixaban, edoxaban, rivaroxaban ali i dabigatran 75 mg³⁶. Prema dostupnoj stručnoj literaturi gerijatrijski pacijenti ≥ 75 godina najviše koriste imaju od apixabana i edoxabana³⁷, a kod gojaznih sa indeksom tjelesne mase 40-49 ili TM 120-140 kg bi apixaban, edoxaban i rivaroxaban mogli biti prvi izbor^{35,38-41}. Najčešća lokalizacija

krvarenja kod DOAK-a je GIT, sa učestalijom pojavom ali blažom formom u donjem (DGIT) u odnosu na gornji dio GIT (GGIT)¹⁸. Najčešća lezija kod GGIT je bila ulkus a u DGIT hemoroidi i teleangiektazije¹⁸. Rezultati istraživanja pokazuju da je vjerovatnoća za pojavu krvarenja u GGIT najveća godinu dana nakon primjene DOAK¹⁸. Do sada poznati faktori koji predisponiraju pacijente na DOAK za GIK su odmakla starost (≥ 75 godina), $TM < 60$ kg, komorbiditeti, naročito hipertenzija, dijabetes melitus, renalna i hepatična insuficijencija, peptička ulkusna bolest, prethodna GIK, Helicobacter pylori infekcija, koterapija antiagregacionim lijekovima, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL) i kortikosteroidima, veća doza DOAK (dabigatrana i edoxabana) i visok HAS BLED skor ≥ 3 (skor za procjenu jednogodišnjeg rizika za masivno krvarenje povezano sa OAK)⁴².

Cilj i hipoteze

Cilj istraživanja je da se komparativnom analizom primjene Rivaroxabana, Dabigatrana i Apixabana radi profilakse tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa AF utvrdi učestalost, težina i distribucija GIK, identifikuju faktori rizika, definiše prediktivni scoring sistem i na osnovu toga odredi koji bi od navedenih lijekova imao najbolji odnos bezbjednosti i efikasnosti kod pacijenata sa različitim komorbiditetima.

Radna hipoteza 1: Krvarenja u gornjim i donjim dijelovima GIT koja se mogu javiti su uglavnom nemasivna, sa dobrim odgovorom na konzervativni tretman.

Radna hipoteza 2: Postoji razlika u riziku za pojavu GIK između Rivaroxabana, Apixabana i Dabigatrana u zavisnosti od pratećih bolesti.

Radna hipoteza 3: Bezbjedonosni profil Rivaroxabana, Apixabana i Dabigatrana za pojavu GIK je različit u zavisnosti od primijenjene doze.

Radna hipoteza 4: Kvantifikacijom identifikovanih faktora rizika moguće je formirati model predviđanja pojave GIK kod primjene Rivaroxabana, Dabigatrana i Apixabana.

Radna hipoteza 5: Rivaroxaban, Dabigatran i Apixaban su efikasni u prevenciji tromboembolijskih komplikacija AF.

Materijali, metode i plan istraživanja

Prospektivna kohortna multicentrična studija će se sprovesti u Kliničkom Centru Crne Gore u Podgorici i Kliničko-bolničkom centru Berane kod bolesnika sa AF i novopropisanim DOAK (u posljednjih mjesec dana od početka istraživanja) u odsustvu srednje ili teške mitralne stenoze i mehaničke srčane valvule u periodu od decembra 2023. do decembra 2025. godine. Studijom će biti obuhvaćeni DOAK registrovani u Crnoj Gori (dabigatran, rivaroxaban i apixaban). Studija će obuhvatiti oko 400 ispitanika. Instrument istraživanja biće specijalno dizajnirani upitnik i medicinska dokumentacija, na osnovu kojih će se formirati baza podataka. Svaki ispitanik će u upitniku i bazi podataka imati svoj identifikacioni broj.

U specijalno dizajniranom upitniku formulisana su pitanja zatvorenog i otvorenog tipa koja se tiču sociodemografskih i antropometrijskih karakteristika ispitanika, stila života, komorbiditeta i polifarmacije. Na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju će se dobiti detaljnije informacije o udruženim oboljenjima i njihovoj težini i ti podaci će biti evidentirani. Tačnije, kod ispitanika koji boluju od hronične bubrežne bolesti biće preciziran stadijum bolesti, tj. da li se radi o I- brzina $GF \geq 90$, II- brzina $GF 60-89$, III- brzina $GF 30-59$, IV- brzina $GF 15-29$ ili V stadijumu bolesti- brzina $GF < 15$. Kod ispitanika sa cirozom jetre biće navedeno da li se radi o Child-Pugh A, B ili C stadijumu, a kod ispitanika sa kongestivnom srčanom insuficijencijom NYHA I, II, II ili IV stadijumu.

U upitnik će se unositi rezultati biohemijsko-hematološke analize krvi, analize stolice na Helicobacter pylori, vrijednosti HAS BLED skora (skor za procjenu jednogodišnjeg rizika za masivno krvarenje kod primjene OAK u AF), klinička slika GIK, rezultati imidžing

dijagnostičkih procedura, modaliteti liječenja, sa posebnim osvrtom na potrebu za transfuzijom krvi i hospitalizacijom, terapijski učinak DOAK, odnosno njihova efikasnost kroz pojavu tromboembolijskih komplikacija tj. ishemijskog MU i tranzitornog ishemijskog ataka (TIA) i uzrok eventualnog mortaliteta. Ishodi koji će se pratiti će biti podijeljeni u ishode koji reflektuju bezbjednost DOAK: GIK (masivno, nemasivno, okultno) i ishode koji reflektuju efikasnost: pojava ishemijskog MU i TIA. Tokom praćenja ispitanika krvarenja van GIT će takode biti evidentirana ali neće biti predmet našeg istraživanja.

Svaki ispitanik će dobiti dokument „Informisani pristanak ispitanika“, u kojem će na jednostavan i razumljiv način biti upoznat sa prirodom istraživanja. Na početku istraživanja će se svim ispitanicima uraditi hematološko-biohemijska analiza krvi i fekalni test na *Helicobacter pylori*, a u slučaju pozitivnog testa biće primijenjena adekvatna eradikaciona terapija i urađen kontrolni test za 4-6 nedjelja radi provjere eradikacije. Na svaka 3 mjeseca će se raditi kontrolna laboratorijska analiza krvi koja će obuhvatiti: kompletnu krvnu sliku (eritrociti, retikulociti, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, trombociti), koagulacione parametre (D dimer, fibrinogen, INR, protrombinsko vrijeme i aPTT), biohemijske parametre (urea, kreatinin, GFR, Na, K, totalni bilirubin, direktni bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, albumini, ukupni proteini, glukoza, holesterol, trigliceridi). Kod ispitanika sa anemijom i sumnjom na okultno krvarenje radiće se i ferokinetika (TIBC, UIBC, transferin, saturacija transferina, solubilni transferinski receptori) i markeri hemolize (haptoglobin, nekonjugovani bilirubin). Ispitanici sa hipohromnom anemijom muškog pola, starosti > 50 godina, sa gastrointestinalnim tegobama, istorijom inflamatorne bolesti crijeva i polipa i oni bez odgovora na empirijsku terapiju će biti podvrgnuti kolonoskopiji i gastroskopiji dok će ostali biti liječeni empirijski gvoždem. Ispitanicima sa normocitnom anemijom sa sumnjom na krvarenje se neće rutinski raditi endoskopija.

Svim ispitanicima će na početku istraživanja biti određen HAS BLED skor i biće reevaluiran u različitim vremenskim intervalima u zavisnosti od stepena rizika radi praćenja njegove korelacije sa pojavom GIK. Kod ispitanika sa skorom < 3 procjena će se raditi svaka 3 mjeseca, a kod ispitanika sa skorom ≥ 3 na mjesec dana.

Analiziraće se pojava manifestnog i okultnog GGIK i DGIK, njihova udruženost sa dozom i trajanjem primjene DOAK-a, sa demografskim karakteristikama, udruženim bolestima i drugim lijekovima. Ona će biti podijeljena u masivna i nemasivna. Masivno krvarenje će biti definisano jednim od sljedećih kriterijuma: hipotenzija (sistolni krvni pritisak < 90 mmHg), pad hemoglobina > 20g/L, potreba za ≥ 2 jedinice eritrocita, potreba za endoskopijom, interventnom radiološkom ili hirurškom procedurom. Krvarenja koja ne ispunjavaju ni jedan od navedenih kriterijuma biće definisana kao nemasivna.

Ispitanici sa hematemezom i melenom, koji su hemodinamski stabilni biće podvrgnuti ezofagogastroduodenoskopiji (EGD), u slučaju negativnog nalaza i kolonoskopiji (kod refraktorne hemodinamske nestabilnosti eventualno MDCT angiografiji). Hemodinamski stabilni ispitanici sa hematohezijom biće podvrgnuti kolonoskopiji, u slučaju negativnog nalaza EGD, u slučaju refraktorne hemodinamske nestabilnosti MDCT angiografiji. Za pomenute invazivne dijagnostičke procedure biće neophodna saglasnost ispitanika. Kod ispitanika kod kojih se ne pronađu lezije ni jednom od pomenutih metoda, u skladu sa zdravstvenim stanjem sprovešće se MDCT angiografija a. mesenterice superior kod hemodinamski nestabilnih ispitanika, a videokapsularna endoskopija i MDCT enterografija kod hemodinamski stabilnih. Na osnovu sprovedenih pomenutih dijagnostičkih pretraga biće identifikovana lokalizacija i tip lezije i određen način liječenja- medikamentozni, minimalno invazivni ili operativni, u ambulantnim ili hospitalnim uslovima ili ako dijagnostika ne bude sprovedena, empirijski terapijski algoritam.

Iz studije će biti isključeni: osobe mlade od 18 godina, trudnice, dojilje, pacijenti sa alergijom na lijek, primjenom DOAK duže od mjesec dana od početka istraživanja, sa vještačkom srčanom valvulom, srednjom i teškom mitralnom stenozom, malignom bolešću jednjaka, želuca ili crijeva, hroničnom primjenom NSAIL, dekompenzovanom bolešću jetre ili INR >1.5, teškom bolešću bubrega, tj. GF < 15 ml/min/1.73m² ili potrebom za dijalizom, pacijenti sa stanjima koja predstavljaju rizik za masivno krvarenje: skorija operacija na mozgu, kičmi ili oku, skorija povreda mozga ili kičme, prisustvo intrakranijalnih malformacija, teška povreda glave (Glazgov koma skor ≤8) u prethodne 2 godine, velika operacija u prethodne 4 nedjelje, masivno GIK u posljednjih 6 mjeseci, skorija intracerebralna hemoragija, antikoagulantni poremećaji i teška srčana insuficijencija (NYHA III i IV).

Očekivani naučni doprinos

Dosadašnja saznanja o bezbjednosti DOAK po pitanju GIK su limitirana činjenicom da su zaključci o dominantnoj superiornosti apixabana upitna, jer su izvedena iz nepouzdana indirektna komparacije u metaanalizama RKS i opservacionim studijama sa konfliktnim rezultatima. Naime četiri ključne RKS (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE-AF TIMI) koje su poredile varfarin i DOAK su pokazale da su rivaroxaban, edoxaban i veća doza dabigatrana, ali ne i apixaban povezani sa većim rizikom za GIK u odnosu na varfarin. Međutim do sada nisu rađene RKS koje su poredile direktno jedan DOAK sa drugim. Naša studija nije zamišljena kao RKS, ali će zbog svog prospektivnog dizajna imati prepoznatljiv naučni doprinos, s obzirom na dominaciju retrospektivnih studija. Komparativna analiza će dati odgovor na pitanje o prvenstveno bezbjednosti i efikasnosti profilaktičke primjene Rivaroxabana, Dabigatrana i Apixabana u pojavi tromboembolijskih komplikacija kod AF, kao i o stepenu rizika za pojavu GIK tokom njihove primjene. Ispitivanjem učestalosti GIK kod različitih DOAK i njihove povezanosti sa polom, starošću, TM, komorbiditetima i drugom terapijom može se omogućiti bolja individualizacija liječenja tj. prilagodavanje terapijskog režima različitim grupama pacijenata, sa ciljem da se mogućnost nastanka GIK svede na minimum, smanji morbiditet i mortalitet pacijenata i doprinese finansijskom rasterećenju zdravstvenih sistema. Kreiraće se prediktivni scoring sistem za pojavu GIK, odrediti njegova senzitivnost i specifičnost. Prediktivni scoring sistem poslužiće kao vodič u korekciji doze. Bolesnici sa visokim skorom zahtijevaće češći endoskopski gastroenterološki monitoring.

Spisak objavljenih radova kandidata

Popis literature

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5; 139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jan 14; 141(2):e33. PMID: 30700139.
2. Elliott AD, Middeldorp ME, Van Gelder IC, Albert CM, Sanders P. Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2023 Jun;20(6):404-417. doi: 10.1038/s41569-022-00820-8. Epub 2023 Jan 4. Erratum in: *Nat Rev Cardiol*. 2023 Jan 17;: PMID: 36600003.
3. Lutsey PL, Walker RF, MacLehose RF, Alonso A, Adam TJ, Zakai NA. Direct oral anticoagulants and warfarin for venous thromboembolism treatment: Trends from 2012 to

2017. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019 Jun 9; 3(4):668-673. doi: 10.1002/rth2.12222. PMID: 31624786; PMCID: PMC6782014.
4. Ingelgård A, Hollowell J, Reddy P, Gold K, Tran K, Fitzmaurice D. What are the barriers to warfarin use in atrial fibrillation?: Development of a questionnaire. *J Thromb Thrombolysis.* 2006 Jun; 21(3):257-65. doi: 10.1007/s11239-006-5633-2. PMID: 16683218.
5. Verso M, Giustozzi M, Vinci A, Franco L, Vedovati MC, Marchesini E et al. Risk factors and one-year mortality in patients with direct oral anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding. *Thromb Res.* 2021 Dec; 208:138-144. doi: 10.1016/j.thromres.2021.10.022. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34773747.
6. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov; 15(11):1674-1683.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.031. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28458008.
7. Albrecht H, Maass LS, Hagel AF, Neurath MF, Konturek PC, Raithel M. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: a real-life data analysis on bleeding profiles, frequency and etiology of patients receiving direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists. *J Physiol Pharmacol.* 2019 Dec; 70(6). doi: 10.26402/jpp.2019.6.11. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32203937.
8. <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Guidelines/Documents/ehaa612.pdf>
9. Henninger N, Goddeau RP Jr, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial Fibrillation Is Associated With a Worse 90-Day Outcome Than Other Cardioembolic Stroke Subtypes. *Stroke.* 2016 Jun; 47(6):1486-92. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012865. Epub 2016 May 5. PMID: 27217503; PMCID: PMC4880452.
10. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann. Med.*, 39, 371–391 (2007).
11. Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, Segal JB, Wu AW. Trends and Variation in Oral Anticoagulant Choice in Patients with Atrial Fibrillation, 2010-2017. *Pharmacotherapy.* 2018 Sep; 38(9):907-920. doi: 10.1002/phar.2158. Epub 2018 Jul 26. PMID: 29920705; PMCID: PMC6448138.
12. Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Aug; 27(8):2049-2058. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.004. Epub 2018 May 9. PMID: 29753603.
13. Afzal S, Zaidi STR, Merchant HA, Babar ZU, Hasan SS. Prescribing trends of oral anticoagulants in England over the last decade: a focus on new and old drugs and adverse events reporting. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Aug; 52(2):646-653. doi: 10.1007/s11239-021-02416-4. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33666824; PMCID: PMC7933373.
14. Guelker JE, Ilousis D, Kröger K, Santosa F, Kowall B, Stang A. Increasing use of anticoagulants in Germany and its impact on hospitalization for gastrointestinal bleeding. *Thromb Res.* 2019 Sep; 181:135-140. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.009. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31415939.
15. de Jong LA, Koops M, Gout-Zwart JJ, Beinema MJ, Hemels MEW, Postma MJ et al.. Trends in direct oral anticoagulant (DOAC) use: health benefits and patient preference. *Neth J Med.* 2018 Dec; 76(10):426-430. PMID: 30569888.
16. Navar AM, Kolkailah AA, Overton R, Shah NP, Rousseau JF, Flaker GC et al. Trends in Oral Anticoagulant Use Among 436 864 Patients With Atrial Fibrillation in Community Practice, 2011 to 2020. *J Am Heart Assoc.* 2022 Nov 15; 11(22):e026723. doi:

- 10.1161/JAHA.122.026723. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36346063; PMCID: PMC9750070.
17. Siegal DM. What we have learned about direct oral anticoagulant reversal. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019 Dec 6; 2019(1):198-203. doi: 10.1182/hematology.2019000072. PMID: 31808835; PMCID: PMC6913453.
18. Maruyama K, Yamamoto T, Aoyagi H, Isono A, Abe K, Kodashima S et al. Difference between the Upper and the Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonvitamin K Oral Anticoagulants. *Biomed Res Int*. 2018 May 15; 2018:7123607. doi: 10.1155/2018/7123607. PMID: 29888274; PMCID: PMC5977003.
19. Kim JS, Kim BW, Kim DH, Park CH, Lee H, Joo MK et al. Guidelines for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gut Liver*. 2020 Sep 15; 14(5):560-570. doi: 10.5009/gnl20154. PMID: 32921639; PMCID: PMC7492499.
20. Campbell HE, Stokes EA, Bargo D, Logan RF, Mora A, Hodge R et al. Costs Costs and quality of life associated with acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: cohort analysis of patients in a cluster randomised trial. *BMJ Open*. 2015 Apr 29; 5(4):e007230. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007230. PMID: 25926146; PMCID: PMC4420945.
21. Jairath V, Desborough MJ. Modern-day management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Transfus Med*. 2015 Dec; 25(6):351-7. doi: 10.1111/tme.12266. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26707695.
22. Benamouzig R, Guenoun M, Deutsch D, Fauchier L. Review Article: Gastrointestinal Bleeding Risk with Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Oct; 36(5):973-989. doi: 10.1007/s10557-021-07211-0. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34143317.
23. Aloysius MM, Perisetti A, Goyal H, Boregowda U, Jecmenica M, Cheryala M et al. Direct-acting oral anticoagulants versus warfarin in relation to risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol*. 2021 Sep-Oct; 34(5):651-659. doi: 10.20524/aog.2021.0658. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34475735; PMCID: PMC8375644
24. Alcalá-González LG, Jiménez C, Cortina V, Jiménez A, Cerdá M, Johansson E et al. Severity of gastrointestinal bleeding is similar between patients receiving direct oral anticoagulants or vitamin K antagonists. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022 Oct; 114(10):599-604. doi: 10.17235/reed.2022.8388/2021. PMID: 35086339.
25. Zappulla P, Calvi V. Gastrointestinal Bleeding and Direct Oral Anticoagulants among Patients with Atrial Fibrillation: Risk, Prevention, Management, and Quality of Life. *TH Open*. 2021 Jun 16; 5(2):e200-e210. doi: 10.1055/s-0041-1730035. PMID: 34151138; PMCID: PMC8208840.
26. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1; 42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1; 42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1; 42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 21; 42(40):4194. PMID: 32860505.
27. Colacci M, Tseng EK, Sacks CA, Fralick M. Oral Anticoagulant Utilization in the United States and United Kingdom. *J Gen Intern Med*. 2020 Aug; 35(8):2505-2507. doi: 10.1007/s11606-020-05904-0. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32514896; PMCID: PMC7403268.
28. Zhang ZX, van de Garde EMW, Söhne M, Harmsze AM, van den Broek MPH. Quality of clinical direct oral anticoagulant prescribing and identification of risk factors for

- inappropriate prescriptions. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug; 86(8):1567-1574. doi: 10.1111/bcp.14264. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32090369; PMCID: PMC7373716.
29. Lau WCY, Torre CO, Man KKC, Stewart HM, Seager S, Van Zandt M et al. Comparative Effectiveness and Safety Between Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban Among Patients With Atrial Fibrillation: A Multinational Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022 Nov;175(11):1515-1524. doi: 10.7326/M22-0511. Epub 2022 Nov 1. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2022 Dec 6;: PMID: 36315950.
30. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA.* 2018 Dec 4; 320(21):2221-2230. doi: 10.1001/jama.2018.17242. PMID: 30512099; PMCID: PMC6404233.
31. Moudallel S, van den Eynde C, Malý J, Rydant S, Steurbaut S. Retrospective analysis of gastrointestinal bleedings with direct oral anticoagulants reported to EudraVigilance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023 Jan 19. doi: 10.1007/s00210-023-02388-7. Epub ahead of print. PMID: 36656352.
32. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA.* 2016 Nov 22; 316(20):2115-2125. doi: 10.1001/jama.2016.16201. PMID: 27893129; PMCID: PMC6490178.
33. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jul 7; 9(13):e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32538234; PMCID: PMC7670541.
34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17; 361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Nov 4; 363(19):1877. PMID: 19717844.
35. Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, Coluccio V, Marrazzo A, Athanasiou A et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther.* 2023 Jan; 40(1):41-66. doi: 10.1007/s12325-022-02333-9. Epub 2022 Oct 16. PMID: 36244055; PMCID: PMC9569921.
36. Lip GYH, Lane DA. Matching the NOAC to the Patient: Remember the Modifiable Bleeding Risk Factors. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 1; 66(21):2282-2284. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.086. PMID: 26610875.
37. Giugliano RP. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in older and frail patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl.* 2022;
38. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight. *Circulation.* 2019 May 14; 139(20):2292-2300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037955. PMID: 30773022.
39. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, Shi M, Lanz HJ, Antman EM et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation at the Extremes of Body Weight: An Analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Thromb Haemost.* 2021 Feb; 121(2):140-149. doi: 10.1055/s-0040-1716540. Epub 2020 Sep 13. PMID: 32920808.
40. Martin AC, Thomas W, Mahir Z, Crowley MP, Dowling T, Breen K et al. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2021 Feb; 121(2):224-233. doi: 10.1055/s-0040-1715834. Epub 2020 Aug

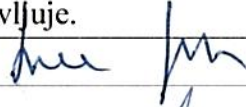
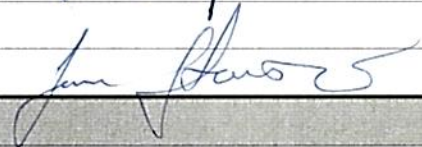
30. PMID: 32862412.

41. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, Shi M, Lanz HJ, Rutman H et al. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. Eur Heart J. 2019 May 14; 40(19):1541-1550. doi: 10.1093/eurheartj/ehy861. PMID: 30624719.

42. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, Heien H, Haas LR, Crown W et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. BMJ. 2015 Apr 24; 350:h1857. doi: 10.1136/bmj.h1857. PMID: 25910928; PMCID: PMC4413863.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof. dr Brigita Smolović	
Drugi mentor		
Doktorand	Dr med Sara Stanišić	

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavila ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici, 16.02.2024.

Ime i prezime doktoranda
 Dr med Sara Stanišić

