Стручни критички осврт

Марија С. Бјелобрк, *Утицај свеобухватне кардијалне рехабилитације на дијастолну дисфункцију и функционални статус пацијената лечених перкутаном коронарном интервенцијом након акутног коронарног догађаја* (рад је писан латиницом: *Uticaj sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije na dijastolnu disfunkciju i funkcionalni status pacijenata lečenih perkutanom koronarnom intervencijom nakon akutnog koronarnog događaja*). Докторска дисертација. Нови Сад: Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, докторске студије клиничке медицине, 2019, 144 стр. (ментор проф. др Слободан Додић; комисија за оцену: И. Иванов, В. Ивановић, А. Ристић). Отворени приступ: НаРДуС.

I Предмет, грађа и мерило

Дисертација узима за предмет питање које домаћа кардиологија ретко испитује проспективно и с двоструким објективним мерилом: да ли дванаестонедељни програм амбулантне свеобухватне кардијалне рехабилитације, с надзираним и индивидуално дозираним тренингом, побољшава дијастолну функцију леве коморе и функционални статус болесника после акутног коронарног синдрома леченог перкутаном коронарном интервенцијом. Тежиште је на болесницима с очуваном или лако сниженом ејекционом фракцијом и с већ присутном дијастолном дисфункцијом — популацији за коју, како рад сам тачно примећује, наменске евиденције о ефекту тренинга готово да нема, па се докази посуђују из сродне популације срчане слабости с очуваном ејекционом фракцијом. Управо тај недостатак и јесте оправдање истраживања.

Пре свега осталог ваља изрећи мерило, изричито и без изузетка. Рукопис је пред комисијом био у **октобру 2018** (комисију за оцену именовало је Наставно-научно веће 24. октобра 2018, што је најкаснији дан када је рукопис могао бити предат; реферат носи датум 21. децембра 2018). Рад се стога овде мери искључиво према литератури, смерницама, прописима, струковним стандардима и знању који су постојали и били доступни **пре октобра 2018**. Ништа што је настало касније није мерило: ни доцније актуелизације ехокардиографских или спироергометријских препорука, ни смернице објављене после тог тренутка, ни новије мета-анализе. То правило важи и за списак литературе овог осврта — свака његова јединица објављена је пре октобра 2018, изузев саме дисертације и реферата комисије (који се као предмет оцене наводе с годином израде).

Још једну ствар треба рећи на почетку, јер одређује како се чита цео методолошки слој рада. Реч је о **нерандомизованом контролисаном испитивању нефармаколошке интервенције**: припадност основној групи одређена је географски и мотивационо, а не случајним распоређивањем. Најпримеренији писани стандард извештавања за такав нацрт није CONSORT (који важи за рандомизоване студије) него **TREND** (Des Jarlais, Lyles, Crepaz, 2004), уз STROBE (von Elm и сар., 2007) за опсервациони, корелациони део. Те смернице писане су за рукописе у часописима и формално не обавезују докторску дисертацију; овде се користе као сведочанство о томе шта струка сматра потпуним и поштеним извештајем о баш оваквом нацрту, а не као пропис који рад „крши“. То је важно двоструко: штити рад од механичке замерке да није рандомизован (TREND изричито предвиђа нерандомизован нацрт и тражи само да се начин формирања група и мере против пристрасности прозирно опишу), али не и од захтева да оно што се тврди буде тачно и доследно спроведено.

Наводи из дисертације преузимају се дословно, у наводницима, у писму рада (латиница), с бројем стране према штампаној пагинацији (штампана страна = страна PDF-а умањена за 16). Наводи из реферата комисије дати су у писму реферата (ћирилица). Наводи из спољних извора дати су у изворнику, с тачним извором.

II Шта рад доноси

Осврт је дужан да почне оним што дисертација јесте, јер је то и највећи део онога што она вреди.

Прво и најважније, рад доноси **проспективан, двоструко објективан налаз** који није чест у домаћим клиничким дисертацијама: побољшање дијастолне дисфункције за један степен код 39,3% болесника основне групе (22 од 56) наспрам свега 3,4% контролне (1 од 29), при чему је „razlika promena stepena DDLK između ispitivanih grupa na početku i kraju istraživanja bila statistički značajna“ (стр. 86). Носећи ефекат је, дакле, вреднован методолошки исправно — поређењем **промена** међу групама, а не пуким унутаргрупним пре–после закључком, што је управо приступ који штити од погрешног читања сопственог побољшања. Уз то се доследно, кроз више табела, мења и појединачна ехокардиографска мера дијастолне функције (e′l и E/e′l), а функционални статус расте (peak VO2, проценат предвиђене потрошње кисеоника и метаболички еквивалент).

Друго, рад доноси **узорно описан и индивидуализован програм тренинга**. Интензитет је дозиран из улазног спироергометријског теста — „opterećenju na kome se dostizalo od 60% - 80% peak VO2“ (стр. 74) — уз очитавање циљне срчане фреквенце и детаљно описану структуру сесије. То је управо онај облик

прописивања дозе који струковни став о интензитету аеробног тренинга у рехабилитацији препоручује (Mezzani и сар., 2013), и ретко је тако прегледно описан да се програм може поновити у другом центру (у духу TIDieR, Hoffmann и сар., 2014).

Треће, рад нуди **клинички употребљив, оригиналан налаз о предикторима одговора**: болесници у програму имали су највеће изгледе да поправе дијастолну дисфункцију ако су на почетку имали виши E/A однос и веће вредности хемоглобина — „Pacijenti koji su učestvovali u programu ambulantne sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije su imali najveće šanse“ (стр. 123) да остваре то побољшање. Замисао да се унапред препознају они који ће одговорити на програм самостална је поента рада, независна од касније прецењене квалификације предвиђачког модела (о чему в. одељке VI и VII).

Четврто — и то ваља рећи без ограда, јер је ретко — рад је **интелектуално поштен на сопствену штету**. Отворено наводи да је основна група „bila čak i starija (ujedno i sklonija većem stepenu DDLK)“ (стр. 109), дакле у неповољнијем дијастолном положају; наводи стварни, логистички кључ формирања група; износи негативне налазе (изостанак повезаности побољшања с полом, шећерном болешћу, пушењем, гојазношћу — „Ne postoji statistički značajna povezanost između promene stepena dijastolne disfunkcije“ (стр. 122)); признаје да један контролни болесник, кога модел није предвидео, ипак јесте поправио налаз — „Maksimalna vrednost markera u grupi koja nije vežbala po programu ASKR je bila 31,17“ (стр. 105); и уздржано ограничава домет сопственог параметра — „nijedan neinvazivni indeks nije savršen marker DFLK“ (стр. 117), уз изричито навођење сопственог налаза који се коси с угледним извором: побољшање E/e′ корелира с порастом peak VO2 „(što mi u našem ispitivanju nismo dobili)“ (стр. 120).

Најзад, потребно је поштено рећи и оно што надилази појединачне вредности: где год су се сопствени бројеви и приказ туђих студија могли сравнити — с табелама самог рада и с изворним студијама — у највећем делу су се показали поузданим. Носећи налаз (39,3% наспрам 3,4%) слаже се с апсолутним бројевима; прегледне табеле и слике преузете из литературе преносе кључне студије (MeRGE мета-анализа, Richardson-Lobbedez, Kitzman, Pandey, Fontes-Carvalho) с бројевима који се углавном до децимале поклапају с изворима; граничне вредности и дефиниције CPET параметара дате су оперативно и поновљиво. Та поузданост фактографске основе није споредна: она је оно што уопште омогућава да се о раду расправља овако детаљно.

III Циљеви, хипотезе и нацрт истраживања

Циљеви и четири радне хипотезе постављени су јасно и проверљиво, а највећи део њих рад и проверава примереним поступком. Две ствари, међутим, у самом нацрту одређују домет свих каснијих закључака и морају се изрећи одмах.

Прва је **начин формирања група**. Пошто распоређивање није било случајно него по географској доступности и мотивисаности болесника — контролу чине управо они који по тим критеријумима нису долазили на програм — групе се могу систематски разликовати и по чиниоцима који сами по себи утичу на исход (приступ нези, мотивација, придржавање терапије). TREND управо зато тражи да се јасно опише „*Method used to assign units to study conditions, including details of any restriction*“ (Des Jarlais и сар., 2004, ставка 8) и мере против пристрасности при нерандомизацији. Рад тај кључ описује прозирно — што је вредност — али га не именује као нерандомизован нацрт нити прилагођава тумачење. Најјачи одговор који сам рад нуди јесте да је основна група била старија и с вишим полазним LDL, дакле у неповољнијем положају, па је правац те пристрасности **против** хипотезе, а не у њену корист; уз то се почетна расподела степена дијастолне дисфункције међу групама није разликовала (p=0,608, Табела 14). Замерка стога не руши смер налаза, али обавезује да се закључак изрекне као снажна повезаност, не као доказан узрочни однос (в. одељак VII).

Друга је да **две од четири хипотезе нису могле бити проверене онако како су постављене**, а рад то не издваја међу циљевима ни закључцима. Трећа хипотеза пореди комплетан наспрам некомплетног програма, али — „svi ispitanici koji su bili uključeni u program ASKR isti realizovali“ (стр. 121) у пуном обиму, па некомплетне подгрупе нема; стварно је поређен програм наспрам одсуства програма, што је други упоредни однос. Део друге хипотезе, о нежељеним кардиоваскуларним догађајима, остао је непроверив јер „nije zabeležena pojava ni jednog MACE“ (стр. 121) у основној групи, уз кратко тромесечно праћење. Оба ограничења ваља поштено сузити: стопостотно придржавање програма повољан је податак, а изостанак нежељених догађаја у надзираној групи повољан је безбедносни налаз — али би у стручном приказу требало изричито рећи да тај део циљева остаје статистички непроверен.

Уз то, примарни и секундарни исход нису изричито означени, иако хијерархија произлази из редоследа циљева (примарно — промена степена дијастолне дисфункције; секундарно — функционални статус). TREND то тражи изричито — „*Clearly defined primary and secondary outcome measures*“ (ставка 6) — а изричито означавање унапредило би контролу над избором налаза који се истичу. Изостаје и претходни прорачун величине узорка/снаге теста; узорак (56:29, свега 12 жена) одређен је изводљивошћу. То не обеснажује носеће међугрупне ефекте, који су

велики и снажно значајни, али обавезује да се негативни налази (нпр. изостанак повезаности с полом) читају као могућа недовољна снага, а не као доказано одсуство ефекта.

IV Испитаници, групе и етика истраживања

Популација је прецизно омеђена (18–65 година, очувана или лако снижена ејекциона фракција, присутна дијастолна дисфункција), а критеријуми укључивања и искључивања јасни, уз једну ситну недоследност: праг ејекционе фракције исказан је неуједначено — укључивање „Pacijenti sa EFLK > 45%“ (стр. 67), искључивање испод исте вредности, а извод наводи „≥ 45%“ — чиме вредност тачно 45% остаје формално недефинисана. Реч је о омашци у знаку без последица по студијску популацију, коју при објављивању треба ускладити.

Озбиљније је питање **упоредивости група**. Рад на једном месту каже да су се групе разликовале само по годинама — „kontrolna i osnovna grupa razlikovale su se statistički samo po godinama starosti“ (стр. 109) — али то не стоји докраја: значајне су на почетку и разлике у LDL холестеролу (p=0,026), као и у појединим ехокардиографским (e′s; врх брзине трикуспидне регургитације) и спироергометријским параметрима (респираторни коефицијент; вентилаторна ефикасност VE/VCO2). Ниједна од тих полазних неравнотежа није статистички коригована (нпр. анализом коваријансе с базном вредношћу као коваријатом, у духу Vickers & Altman, 2001), нити је наведена као ограничење. У корист рада иде већ поменута чињеница да су кључне неравнотеже (старија основна група, виши LDL) неповољне по интервенцијску групу, а да се тежина дијастолне дисфункције на старту није разликовала; али текст који тврди упоредивост оповргавају сопствене табеле, па то место треба ускладити.

Контролна група није имала стандардизовану ни мерену физичку активност — „Njima je bilo pušteno na volju da određuju stepen VFO po sopstvenom nahođenju“ (стр. 75). Компаратор је стога уобичајена нега, што је легитиман избор, али замагљује процену величине ефекта и то би требало навести као ограничење.

Етичка страна уредно је постављена у суштини, а мањкава у документацији. Рад изричито наводи одобрење Етичког одбора и Комисије за научно-истраживачки рад Института за кардиоваскуларне болести Војводине — „Etičkog odbora IKVBV“ (стр. 66) — и потписан добровољни информисани пристанак, уз посебан пристанак за спироергометрију. Тиме је задовољена суштина домаћег прописа: Закон о правима пацијената („Сл. гласник РС“ бр. 45/2013, важио у окт. 2018) прописује да медицинско истраживање које укључује пацијента „може се предузимати само уз његов пристанак“, дат у писменом облику, и да етички одбор установе пре почетка истраживања доноси одлуку о његовом предузимању — а закон **не** тражи да се у

самој дисертацији наведе број и датум одлуке. Недостају, ипак, елементи проверљивости које струка очекује: број и датум одлуке етичког тела, приложен образац пристанка, позивање на Хелсиншку декларацију и — што је најизразитије — регистрација истраживања. Хелсиншка декларација (2013, Форталеза), важећа током целог истраживања, изричито тражи да „*Every research study involving human subjects must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject*“ (т. 35), а препоруке ICMJE (дец. 2017) захтев за проспективном регистрацијом изричито протежу и на нефармаколошке (бихевиоралне) интервенције — „*registration of clinical trials in a public trials registry at or before the time of first patient enrollment*“. Реч је о формалним дефицитима, уобичајеним у клиничким дисертацијама тог времена, које би у монографском издању требало допунити.

V Мерења: ехокардиографска процена дијастолне функције, спироергометрија и програм рехабилитације

Мерни поступци су у језгру солидни, а програм тренинга је најјаче место методолошког слоја.

Ехокардиографско градирање дијастолне дисфункције ослања се на препоруке ASE/EAE из 2009 (Nagueh и сар., 2009), а оперативни критеријуми исписани су недвосмислено у поглављу Материјал и методе — „DDLK I stepena“ и даље, с праговима E/A, DT, e′ и E/e′ (стр. 69). До предаје рукописа већ је, међутим, постојала заједничка актуелизација ASE/EACVI из априла 2016 (Nagueh и сар., 2016), која битно мења алгоритам процене. Означавање издања из 2009 као актуелног 2018. није тачно и то би требало рећи. Замерку, међутим, ваља поштено сузити с двеју страна. Прво, истраживање је дизајнирано 2015, а мерни поступак мора остати доследан кроз цело трајање студије (октобар 2015 – септембар 2018) ради упоредивости улазних и излазних мерења — па је задржавање алгоритма из 2009 методолошки оправдано, а рад ту еволуцију критеријума и сам признаје: „kriterijumi korišćeni za uključivanje, procenu i gradiranje stepena DDLK su se značajno menjali“ (стр. 116). Друго, сама актуелизација из 2016 наглашава да параметри e′ и E/e′ имају ограничену тачност баш код коронарне болести и сегментних испада контрактилности — „*Accuracy is reduced in patients with CAD and regional dysfunction at the sampled segments*“ (Nagueh и сар., 2016) — што важи за ову популацију и иде у прилог опрезу самог рада.

Није, међутим, изнет податак **ко је мерио, о заслепљености процењивача у односу на групу и о поновљивости** ехокардиографских мерења (варијабилност једног и више испитивача). С обзиром на извођач-зависност степеновања дијастолне дисфункције и на то да су нађене промене мале (пораст e′l реда 0,011 m/s), без података о поновљивости не зна се поуздано да је промена изнад грешке мерења;

препоруке ASE усредњавање циклуса и извештавање варијабилности изричито траже, а TREND тражи и изјаву о заслепљености процењивача исхода (ставка 9). Носеће параметре ипак ублажава то што су квантитативни, а протокол и уређај доследни на улазу и излазу.

Спироергометрија је описана с јасним критеријумима максималности и раног прекида, а сваки параметар добија оперативну дефиницију — peak VO2 као „najreproducibilniji indeks kardiorespiratornog fitnesa“ (стр. 72). Једна стварна неусаглашеност погађа поновљивост: тест се описује на покретној траци и по модификованом Брусовом протоколу, али је оптерећење дато у ватима — „početno opterećenje 25W uz povećanje od 25 W na svaka 3 minuta“ (стр. 71) — што је образац за бициклергометар, не за траку (Брусов протокол дефинише се брзином и нагибом траке, у духу Exercise Standards, Fletcher и сар., 2013). Пошто се вршна потрошња кисеоника системски разликује између траке и бицикла, опис модалитета треба недвосмислено ускладити; ублажава га то што су исти уређај и протокол коришћени на оба мерења, па је унутарпацијентска промена валидна. У истом реду су и ситне непрецизности у називима опреме (нпр. „Schuller“ уместо SCHILLER) и нестандардно исказан спирометријски критеријум искључења, које не дирају резултате али их ваља уредити.

Програм рехабилитације је, насупрот томе, узоран: дозиран из улазног теста, надзиран, с описаном структуром сесије и стопостотним придржавањем — управо оно што савремени стандарди прескрипције траже.

VI Статистичка обрада, резултати и њихова унутрашња сагласност

Носећа статистика је исправно постављена: главни ефекат вођен је као међугрупно поређење промена, а не као унутаргрупни пре–после закључак, што је најважнија ствар и што треба рећи пре свих замерки. Ипак, слој извештавања и унутрашња сагласност табела траже дораду.

Прво, **опис поступака је непотпун**. У методама су наведени само тестови за независне узорке, док се унутаргрупне пре/после вредности приказују у више табела; упарени тест (упарени t-тест или Wilcoxon) нигде се не именује, нити се уз табеле каже који је тест дао коју p-вредност, а провера нормалности расподеле није извештена. То је документациони пропуст (најближи писани еталон је SAMPL, Lang & Altman, 2013), утолико лакши што носећи закључци почивају на међугрупним поређењима за која су наведени тестови примерени, а смерови у табелама доследни су упареном поређењу. Није примењена ни корекција за вишеструка поређења, иако

се пореди низ ехокардиографских и спироергометријских параметара — а при великом броју тестова понешто се „значајним“ испостави и случајно (Bland & Altman, 1995); није наведена ни верзија статистичког програма.

Друго, **предвиђачки модел** (припадност групи, E/A, хемоглобин) методолошки је најосетљивије место. Изведен је на 23 догађаја с три предиктора (однос догађаја по променљивој ≈ 7,7, испод оквирног прага десет — Peduzzi и сар., 1996: „*For EPV values of 10 or greater, no major problems occurred*“), а количник шансе за припадност групи (49,259; 95% интервал поверења 4,237–572,49) почива на скоро потпуној сепарацији података (22 од 23 побољшања у основној групи), што тачкасту процену чини нестабилном и води изразито широком интервалу. Површина испод ROC криве (0,890) добијена је, уз то, на истом узорку на коме је модел изведен, без унутрашње или спољашње валидације, па је привидна (оптимистична) мера дискриминације — а TRIPOD (Collins и сар., 2015) управо тражи оцену модела на независним подацима. Смер и значајност предиктора ипак опстају и поткрепљени су независним категоријалним налазом (p=0,001), па модел ваља разумети као обећавајући, експлораторни алат за постављање хипотеза, а не као доказан.

Треће, **унутрашња сагласност табела и текста** нарушена је низом омашки које, свака за себе, не руше налазе, али их скупно треба отклонити ради уредности и поновљивости. У Табели 19 за параметре E и E/A уписане су немогуће p-вредности (веће од јединице), а средња промена ејекционе фракције основне групе (−0,02) противречи Табели 18, где ејекциона фракција значајно расте; проценти за I степен дијастолне дисфункције рачунати су с погрешним имениоцем (33,9% и 66,1% уместо 33,3% и 66,7%); за peak VO2 и METs табела наводи p=0,005, а текст p<0,0005 (испуштена нула); значајност разлике хемоглобина наведена је двојако (p=0,043 наспрам p=0,033); предзнак промене прати необјашњену конвенцију „улаз−излаз“, па на једном месту порасту e′l стоји негативан знак; образац логистичког модела дословно примењен не репродукује сопствене радне примере (недостаје множење E/A са 100), а један радни пример се не репродукује ни уз ту исправку. Ту су и формалне омашке приказа: неозначена ордината Графикона 2, два узастопна одељка резултата с бројем 5.2 (без 5.3) и погрешно текуће заглавље на странама дискусије. Сви ти пропусти потврђени су на самој страни рада и сви су лакше природе, али их у монографском издању треба поправити као ерату.

Четврто, **корелације** ехокардиографских и спироергометријских параметара статистички су значајне и доследне по смеру (нпр. ејекциона фракција и peak VO2 позитивно; параметар пуњења E/e′av и peak VO2 негативно), што је патофизиолошки смислено и подупире главну хипотезу. Оне су, међутим, слабе снаге (|r| испод 0,35; објашњена варијанса испод 13%), па служе као подупируће, а не самостално носеће мерило. Уз то је корелација метаболичког еквивалента с ејекционом фракцијом наведена неусаглашено (r=0,295 у графикону наспрам

r=0,344 у дискусији), а како је метаболички еквивалент линеарна трансформација peak VO2, та вредност морала би се поклопити с корелацијом peak VO2 и ејекционе фракције — недоследност коју треба разрешити.

VII Дискусија и закључци: шта следи из резултата

Дискусија је стручна, добро ослоњена на литературу и, што ваља похвалити, вишеструко поштена: изричито разграничава популацију срчане слабости с очуваном ејекционом фракцијом од сопствене постинфарктне популације — „u kontrastu sa nalazima studija koje su se bavile pacijentima nakon akutnog STEMI“ (стр. 115) — и уводи доказе против поузданости сопственог главног дијастолног параметра. Ипак, између уздржаног регистра резултата и појединих формулација дискусије и закључака постоји размак који треба сузити.

Најважније је **узрочно читање нерандомизованог налаза**. Кључни закључци користе реч „utiče“, коју нацрт не осигурава; исправно је исказати снажну повезаност већег побољшања с учешћем у програму, а не доказан узрочни однос. У истом реду је и **прекорачење података**: уводна клауза првог закључка о побољшању фактора ризика кардиоваскуларних болести шира је од онога што подаци носе — међугрупно су значајни само LDL (p=0,001) и индекс телесне масе (p=0,017) — па је треба ограничити на та два параметра. Закључак о предвиђачком моделу назива га „odličan marker za procenu poboljšanja dijastolne disfunkcije leve komore“ (стр. 123), што без валидације треба ублажити на обећавајући, експлораторни налаз (в. одељак VI); оцену да E/A сам по себи може бити „dobar marker“ такође ваља сместити на горњу границу прихватљивог (површина испод криве 0,741). Најдаље од сопствених мерења одлази закључак о механизму: ефекат тренинга приписује се „preko ne-kardijalnih mehanizama“ (стр. 124) — периферној циркулацији и скелетној мускулатури — а ниједно од тога у раду није мерено; реч „najverovatnije“ то ублажава на претпоставку, али је треба изричито представити као претпоставку из литературе, а не као налаз ове студије.

Мање, али стварне ствари: закључак о „позитивној корелацији“ уопштено је формулисан иако је део корелација негативан (закључак то на другим местима и сам разлаже); закључци 7 и 9 понављају закључке 6 и 8 из обрнутог угла исте корелације, чиме се списак вештачки увећава на петнаест; закључак о изостанку повезаности с полом почива на веома малом подузорку жена, па одражава недовољну снагу, а не доказано одсуство; поједине корелације на којима почивају закључци приказане су тек у дискусији, без табеле у Резултатима. У самој дискусији поткрала се и терминолошка непрецизност — сакубитрил/валсартан из студије PARAMOUNT је ARNI, а не блокатор ангиотензинских рецептора — и пренос појединих туђих налаза шири од извора (нпр. пораст peak VO2 код Korzeniowska-Kubacka односи се на пре/после унутар тренинг-групе, а не на међугрупно поређење;

мета-анализа Lawler односи се на болеснике после инфаркта уопште, не искључиво STEMI). Почетне стране дискусије, најзад, у знатној мери понављају патофизиолошки преглед из увода; концизнији контекст и већи удео тумачења сопствених налаза побољшали би је.

Најзад, дисертацији **недостаје засебан одељак о ограничењима**. Поједина ограничења расута су по дискусији, нека врло добра, али ниједно место не покрива на окупу нерандомизацију и полазне неравнотеже, немерену активност контроле, мали број жена, кратко праћење, једноцентричност и невалидован модел. STROBE тражи изричито: „*Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision*“ (ставка 19). Сабрани одељак о ограничењима и опрез при уопштавању корелација и модела најплодније би поправили завршни део рада.

VIII Приказ литературе, смерница и физиологије у уводу

Увод је опсежан, прегледан и, у уском подручју, савремен; носи и неколико узорних методолошких ограда које заслужују да буду именоване као вредност. Рад на почетку признаје да „ne postoji jedna, pojedinačna mera ukupne DFLK“ (стр. 7), чиме оправдава каснији мултипараметарски приступ; јасно разграничава појмове наводећи да „DDLK ne predstavlja klinički sindrom i ne znači nužno da je uz DDLK istovremeno prisutna i srčana insuficijencija“ (стр. 10); чврсто поставља премису целог рада да је „DFLK značajno senzitivnija na ishemiju“ (стр. 4) од систолне функције; критички наводи ограничења појединих метода — „niska stopa izvodljivosti adekvatnog PR signala“ (стр. 13); изричито ограђује нестандардизованост спироергометрије код срчане слабости с очуваном ејекционом фракцијом — „prediktivna uloga CPET i parametara dobijenih CPET u odnosu na HFpEF još uvek nije standardizovana, a podaci su daleko od toga da budu definitivni“ (стр. 35); и не преузима изворе некритички, наводећи да „osobe uključene u ovo ispitivanje nisu bile reprezentativne“ (стр. 59) у кључној мета-анализи. То је методолошка свест коју ваља похвалити.

Замерке у уводу лакше су природе и претежно погађају споредне податке, не тезу. Историјски и епидемиолошки: распон болничке смртности по Killip класама (13–57%) не поклапа се с изворним вредностима Killip & Kimball из 1967 (око 6% до 81%), а спомен класификације „u sklopu STEMI“ анахрон је јер она претходи подели на STEMI/NSTEMI; светска цифра од око шест милиона оболелих годишње терминолошки се односи на акутни инфаркт миокарда, а не на STEMI; зачеци кардијалне рехабилитације (Levine и Lown, 1952) неспретно су спојени с првим рандомизованим студијама, чији почеци падају у 1970-те. У преносу појединих студија има ситних непрецизности (специфичност у Gianrossi мета-анализи наведена као 73% уместо 77%; број болесника уз транспозицију цифара), као и у уводним табелама преузетим из посредничког прегледног рада (број болесника који

одступа за једног; јединствено приписан праг стенозе; ознака мере ризика). Физиолошки слој претежно је тачан, уз ознаковне омашке: у приказу доприноса Фиковој једначини прва компонента означена је као „CO“ уместо ударног волумена; садржај кисеоника означен је као „SaO2“ уместо CaO2 (уз исправну формулу и константу); једначина OUES типографски је осакаћена; пад peak VO2 једном је означен по декади, а реч је о годишњој стопи; ниво доказа у једном ISHLT наводу дат је као B уместо C. Ту је и уводна неусаглашеност Weber класа (граница B/C на 15 уместо 16 ml/kg/min), коју сам рад отклања потпуним и тачним приказом на другом месту — „Weber klase A, B, C i D odgovaraju vrednostima peak VO2“ (стр. 40) — што целу ствар своди на уводну омашку. Најзад, у уводу преовлађује групно навођење референци, што умањује следивост појединачне тврдње, а поједине носеће тврдње пододелька о рехабилитацији ослањају се претежно на један прегледни извор; кључни изворни радови ипак су наведени поименично.

IX Табеле, графикони, слике и језик

Резултати су, у целини, приказани прегледно, а табеле и графикони информативни — што и реферат тачно истиче. Преостају формалне ствари које у монографском издању треба уредити. У натписима преузетих слика имена аутора местимично су искварена („Maznycka“ уместо „Maznyczka“; редундантно „Sanjiv J Shah SJ“; сувишно „J“ пред „Nagueh SF“), а радови су ипак недвосмислено идентификовани по наслову и координатама. Натписи Табела 1 и 2 наводе извор скраћено (без свеске, броја и страна), уз пуну референцу у попису. Поједине табеле и слике немају изричит позив у тексту, а у најави корелација наведен је ужи распон графикона него што је приказано. Метаболички еквивалент у легендама означен је јединицом „(ml/kgTT/min)“, иако је он бездимензиони вишекратник; легенда за E/e′av непотпуна је; у Табели 24 предзнак промене и децимална тачка нису објашњени у легенди. Где су мере расипања изостављене с графикона (Графикони 8–10), оне су у целости дате у придруженој табели на истом месту, па нема губитка података.

Језик је стручан и разумљив, а рад је, што је допуштено, писан латиницом. Постоји, међутим, известан број лекторских омашки потврђених на страни рада — слепљене речи и ситне словне грешке (нпр. „predstavljalju“, „Očuvanadijastolna“, „ukjučivani“, „programirnaih“) и неуједначене скраћенице (SKR наспрам ASKR) — које не мењају значење ни закључке, али их пре објављивања треба отклонити према важећем правопису (Пешикан, Јерковић, Пижурица, 2010).

X Научни апарат

Научни апарат је, за уже подручје, савремен и добро покривен, и то треба рећи пре замерки: од 188 јединица 187 је цитирано, ниједно позивање не упућује на непостојећу јединицу, нумерација иде готово доследно по реду првог појављивања како ванкуверски стил тражи (ICMJE, дец. 2017: „*References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text*“), све смернице (њих 23) цитиране су у тексту, нема посредног цитирања, а литература је савремена (близу половине из раздобља 2010–2019). Провере ове врсте уопште су биле могуће зато што рад своје изворе уредно наводи.

Изузеци су ретки и претежно техничке природе. Једна јединица се нигде не цитира ([147], Yu и сар., 2004) — утолико уочљивије што је реч о раду тематски најближем самој дисертацији. Два дела удвостручена су под различитим бројевима ([45]=[57] и [130]=[143]), уз коришћење оба броја у тексту, па је стварни број различитих извора 186. Кључна јединица за градирање дијастолне функције ([11], Nagueh 2009) наводи погрешан часопис — „J Am Coll Cardiol“ уместо „J Am Soc Echocardiogr“ — што се преноси и у натпис слике (иста атрибуција, уз алгоритам који по садржају припада издању из 2016 приказаном под ознаком 2009); ту исправку ваља урадити управо зато што је извор носећи, при чему коришћени критеријуми градирања остају тачно дефинисани у методама. Даље: две јединице немају назив часописа ([21], [67]); неколико их има непрецизан или погрешан назив/свезак ([99], [121]) или колизију свеске и страна ([117]/[118], [61]/[62]); једна је без године ([4]), једна без страна ([188]); две преузете слике (Вигерсов дијаграм; Слика 11) наводе извор у натпису, али без јединице у попису; поједине јединице имају погрешне стране или годину ([38] Hoffmann; [186] Santos), а једно позивање погрешно је придружено суседном садржају ([168]). Једини интернет извор наведен је без датума приступа, што ванкуверски приручник тражи за променљиве садржаје (Patrias, *Citing Medicine*, 2007). Све су то козметичке и уредничке исправке које не дирају садржину, али их у монографском издању ваља отклонити.

XI Однос рада и реферата комисије

Реферат комисије позитивно оцењује све делове рада и, у деловима које је могуће сравнити с текстом, тачан је: рад заиста има 144 стране, „27 табела, 12 графикона, 16 слика“ и 188 библиографских јединица приказаних претежно по ванкуверским правилима, а дискусија показује „добро познавање и добар избор литературе“. Тачна је и оцена реферата: рад „резултат је самосталног истраживања кандидаткиње“ и доноси „оригинални допринос медицинској научној мисли“ у широј примени рехабилитације као „ефикасне нефармаколошке методе побољшања функционалног статуса пацијената“ — оцена која, у делу који се тиче концепта и главног ефекта, одговара стању у тексту.

Једна оцена реферата, међутим, не одговара стању у тексту онолико колико би стручни читалац очекивао. Реферат наводи да „Нису уочени недостаци који би значајно утицали на резултате истраживања“, док су из самог рада проверљива стварна методолошка ограничења која реферат не помиње: нерандомизован нацрт с полазним неравнотежама, непроверене хипотезе о комплетности програма и о нежељеним догађајима, предвиђачки модел оцењен на истим подацима без валидације, ненаведени упарени тестови и изостанак засебног одељка о ограничењима. Ниједно од тога не руши носеће налазе — и управо зато их је вредело изричито именовати, а не изоставити.

Ту је и једна мања неусаглашеност документације: реферат као једно од тела која су одобрила истраживање наводи и Етички одбор Медицинског факултета у Новом Саду, кога у самом раду нема (рад помиње само тела Института за кардиоваскуларне болести Војводине). Реч је о питању уредности документације, а не садржине истраживања.

XII Шта остаје

Кад се све сабере, добија се оцена коју вреди изрећи у једном комаду, без ублажавања и без претеривања.

Дисертација Марије Бјелобрк солидан је, самостално изведен клинички рад који домаћој кардиологији доноси нешто што је ретко: проспективан, двоструко објективан налаз да свеобухватна кардијална рехабилитација са индивидуално дозираним тренингом прати значајно веће побољшање дијастолне дисфункције и функционалног статуса после акутног коронарног синдрома, уз оригиналан и клинички употребљив предлог предиктора одговора (виши улазни E/A однос и хемоглобин). Носећи ефекат вреднован је методолошки исправно — поређењем промена међу групама — а програм тренинга описан је узорно и поновљиво. Изнад свега, рад је интелектуално поштен: полазне неравнотеже на сопствену штету, негативни налази и границе сопствених параметара изнети су отворено, што је управо оно што је омогућило да се о раду расправља овако подробно.

Слабости су, по оцени овог осврта, троструке, и ниједна не руши носеће тезе. Прва је нацрт и његово тумачење: пошто групе нису рандомизоване него формиране по доступности и мотивацији, а полазне неравнотеже нису кориговане, узрочна реч „утиче“ прекорачује оно што подаци носе — реч је о снажној повезаности, не о доказаном узроку; уз то две хипотезе (комплетност програма, нежељени догађаји) нису могле бити проверене, а рад то не издваја. Друга је извештавање и унутрашња сагласност: непотпун опис статистичких поступака (упарени тестови, провера расподеле, вишеструка поређења, верзија програма), предвиђачки модел оцењен на истим подацима без валидације и с нестабилним количником шансе, и низ

табеларних омашки које, иако лаке, скупно траже ерату. Трећа је уздржаност закључака: поједине формулације (о одличном маркеру, о побољшању фактора ризика, о не-кардијалном механизму који није мерен) шире су од резултата, а рад на другим местима сам показује да зна да их изрекне тачно.

Изнад свега тога стоји једна правилност: рад је уздржанији и брижљивији док мери и приказује главни ефекат него док изводи споредне закључке и оцењује сопствени модел. Утолико је највећи део онога што треба поправити већ негде у раду тачно урађено — само на погрешном месту, недоследно спроведено или преоштро срочено.

Пет измена биле би, по оцени овог осврта, најплодније у евентуалном монографском издању или наставку истраживања. Прво, изричито означити нацрт као нерандомизован, кориговати полазне неравнотеже (нпр. анализом коваријансе с базном вредношћу) и узрочне формулације превести у језик повезаности. Друго, додати засебан одељак о ограничењима и опрез при уопштавању, и међу циљеве и закључке унети да део хипотеза није проверен. Треће, предвиђачки модел ваљано валидирати (унутрашњом провером, а по могућству и на независном узорку) и до тада га представити као експлораторан, уз исправку обрасца и радних примера. Четврто, допунити опис метода (упарени тестови, провера расподеле, вишеструка поређења, верзија софтвера, поновљивост и заслепљеност ехокардиографских мерења) и ускладити опис спироергометријског протокола (трака наспрам бицикла). Пето, отклонити табеларне и апаратске омашке као ерату (немогуће p-вредности, погрешни имениоци, двострука нумерација, удвостручене и непотпуне библиографске јединице, погрешан часопис код кључне референце) и допунити етичку документацију (број и датум одлуке, регистрација, позивање на Хелсиншку декларацију).

Уз ту врсту редакције — која у највећем делу не тражи ново истраживање него доследно спровођење онога што је рад већ започео — ова дисертација остаје вредан и употребљив клинички допринос, чији би главни налаз и предлог предиктора одговора имали шта да кажу и стручном читаоцу и уреднику часописа изван уже средине у којој је рад настао.

Литература

Предмет осврта

Бјелобрк, Марија, *Uticaj sveobuhvatne kardijalne rehabilitacije na dijastolnu disfunkciju i funkcionalni status pacijenata lečenih perkutanom koronarnom intervencijom nakon akutnog koronarnog događaja* [докторска дисертација]. Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, 2019. (НаРДуС.)

Извештај о оцени докторске дисертације Марије Бјелобрк, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, 21. децембар 2018.

Нацрт и извештавање о нерандомизованој интервенцији

Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N; TREND Group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004;94(3):361–366.

von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The STROBE Statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):573–577.

Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, и сар. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014;348:g1687.

International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Updated December 2017.

Статистика и предвиђачки модел

Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the SAMPL Guidelines. У: *Science Editors' Handbook* (EASE); 2013. (*Int J Nurs Stud*. 2015;52(1):5–9.)

Vickers AJ, Altman DG. Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ*. 2001;323(7321):1123–1124.

Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ*. 1995;310(6973):170.

Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373–1379.

Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):55–63.

Ехокардиографија и спироергометрија

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, и сар. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107–133.

Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, и сар. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314.

Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, и сар. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873–934.

Кардијална рехабилитација

Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, и сар. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the EACPR, AACVPR and CACR. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(3):442–467.

Етика истраживања и прописи (важећи октобра 2018)

World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013, Fortaleza). *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194.

Закон о правима пацијената, „Службени гласник РС“ бр. 45/2013.

Научни апарат и језик

Patrias K; Wendling D, ур. *Citing Medicine: The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers*. 2. изд. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2007.

Пешикан М, Јерковић Ј, Пижурица М. *Правопис српскога језика*. Измењено и допуњено издање. Нови Сад: Матица српска; 2010.

Наводи из дисертације преузети су дословно, у писму рада (латиница), с бројем стране према штампаној пагинацији; наводи из реферата комисије дати су у писму реферата. Наводи из страних извора дати су у изворнику. Рад је мерен искључиво према литератури, стандардима и прописима доступним до октобра 2018, када је рукопис предат.