

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, од 18.09..2008. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације **Прим.Др.Кнежевић Божидарка** под називом:

"Значај ткивног доплера у предикцији ремоделовања лијеве коморе код болесника са акутним инфарктом миокарда"

На основу препоруке већа, предложени су чланови КОМИСИЈЕ у саставу:

1. Проф.Др.Босиљка Тешић-Вујисић
2. Доц.Др.Сци.Мед.Виолета Ирић-Ђупић
3. Проф др Александра Ђукић - члан
4. Проф др Мирко Росић - члан
5. Проф др Милован Матовић - члан

подносе Наставно-научном већу Медицинског факултета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др мед **Кнежевић Божидарка** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању (члан 30) и Статутом Медицинског факултета (члан 151) за израду докторске дисертације.

Биографски подаци

Кнежевић др Божидарка је Медицински Факултет завршила 1974 год. у Београду. Након тога радила је у Служби Хитне Медицинске Помоћи Клиничког Центра Црне Горе у Подгорици до добијања специјализације Од тада ради на Интерној Клиници Клиничког Центра Црне Горе. Специјализацију Интерне

Медицине завршила је 1987 год. на Медицинском Факултету у Београду. Ужу специјализацију Кардиологије завршава 1990 год. у Београду. Након тога ради у Центру за Кардиологију Клиничког Центра Црне Горе.

Звање Примаријуса добила је 21.01.2005 год.

Завршила је трећу годину Докторских академских студија и положила усмени докторски испит 2007.г.,

Објавила је неколико радова у часописима. 20 радова као аутор и више од 20 радова као коаутор на Свјетским Конгресима, Интернационалним Конгресима за Срчану Инсуфицијенцију, Коронарну Болест и Конгресима Кардиологије и Интерне Медицине Србије и Црне Горе, као и некадашње Југославије.

Директор је Центра за Кардиологију КЦ Црне Горе Подгорица

СПИСАК РАДОВА

1. Vjekoslav Gerc, Begler Begović, Midhat Vehabović, Leonid Georgievich Voronkov, Eleonora Vataman, Ljiljana Musić, Marko Bukša, Zumreta Kušljugić, Maria Grigorevna Ilyash, Vera Josifovna Tchelujko, Alexander Ivanovich dyaduk, Svetlana Alekseevna Andrievskaja, Andrey Eduardovich Bagrij, Ana Larisa Michaylovna, Aleksandar Lazarević, Božidarka Knežević, Faik Hima. Fixed combination lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of essential arterial hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2007, year VII, Number 4: 377-382
2. Боžидарка Кнежевић. Антиоксиданси. *Медицински Записи*, 2006;61:40-49
3. Б. Кнежевић, Н. Булатовић, А. Бошковић, Љ. Мусић, М. Рабреновић, Р. Раичевић, В. Сјеклоћа, Г. Николић. Карактеристике пацијената са ангином пекторис. *Медицински Записи*. ЈУИИ Конгрес Друштва Лекара Црне Горе са Мађународним Учешћем. 2005, бр. 60
4. Б. Кнежевић Љ. Мусић Г. Николић., Н. Булатовић, А. Бошковић., С. Драгнић, Д. Асановић. Акутни инфаркт миокарда код пацијената животне доби од година-приказ случаја. *Зборник Сажетака VIII Конгрес Интерне Медицине Србије и Црне Горе*. 2006
5. Љ Мусић, Б., Кнежевић Н. Булатовић, А. Бошковић, С. Драгнић, Д. Асановић. Миоперикардитис код 16 година старе дјевојчице - приказ случаја. *Зборник Сажетака VIII Конгрес Интерне Медицине Србије и Црне Горе*. 2006
6. М. Вукмировић, Б. Кнежевић, М. Рабреновић, Н. Булатовић. Постинфарктна ангина пекторис, индикатор високог ризика након акутног инфаркт миокарда. *Зборник Сажетака VIII Конгрес Интерне Медицине Србије и Црне Горе*. 2006
7. Боžидарка Кнежевић, Љ. Перовић Н. Булатовић, А. Поповић, Љ Мусић . А, Бошковић, М. Рабреновић, Р.. Раичевић Учесталост акутног инфаркт

миокарда и нестабилне ангине пекторисе у нашој популацији 1994-2004 (Подгорица). Зборник Сажетака VIII Конгрес Интерне Медицине Србије и Црне Горе. 2004

8. Кнежевић Б. Љ. Перовић. М. Дапчевић. М. Рабреновић. В. Сјеклоћа, Г. Николић. Карактеристике ангине пекторис последице инфаркта миокарда. Кардиологија. Сажеци радова-суплемент. XIV Конгрес Кардиолога Србије и Црне Горе. 2003.
9. Б. Кнежевић Н. Булатовић М. Вукмировић, А. Бошковић, М. Рабреновић. Р.Раичевић, В. Сјеклоћа, Г. Николић Структура и лијечење пацијената у подгоричкој коронарној јединици-1-о годишњи подаци (2004). Кардиологија. Сажеци радова-суплемент. XV Конгрес Удружења Кардиолога Србије и Црне Горе са међународним учешћем, 2005
10. М. Вукмировић, М. Милорадови, Б. Кнежевић, М. Машановић. Ц-реактивни протеин као предиктивни фактор морталитета болесника са акутним инфарктом миокарда са СТ елевацијом.). Кардиологија. Сажеци радова-суплемент. XV Конгрес Удружења Кардиолога Србије и Црне Горе са међународним учешћем, 2005
11. А. Бошковић Б. Кнежевић Р. Раичевић, Љ.Мусић Н. Булатовић. Ефикасност аторвастатина код коронарних болесника са хипертензијом. Кардиологија. Сажеци радова-суплемент. XIV Конгрес Кардиолога Србије и Црне Горе. 2003.
12. .Бождарка Кнеевевић,Горан Николић, Синиша Драгнић, Љиља Мусић, Анета Бошковић. Успјешно лијечење кардиогеног шока узрокованим акутним инфарктом миокарда као последице стенозе и тромбозе главног стабла лијеве коронарне артерије имплантацијом стента-приказ случаја.Vojnosanit Pregl. 2008;65 (10) :769-773
13. List of Principal Investigators by country. Montenegro: Ass. Prof. Dr. A. Boskovic', Dr. B.Knezevic'.Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure rationale and design of the CIBIS-ELD trial. Clin Res Cardiol xx:1-9 (2008) DOI 10.1007/s00392-008-0681

Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области кардиологије и представља истраживање које се односи на употребу ехокардиографије као методе за идентификацију пацијената након инфаркта миокарда који су на највећем ризику за лошу прогнозу.

.Предмет рада

Ткивни доплер (ТД) је једна од новијих метода за квантификацију регионалне миокардне функције. Она обезбедјује анализу миокардних брзина одабраних сегмената. Мјерењем брзине кретања митралног анулуса процењује се систолна функција као и дијастолна функција лијеве коморе (ЛК). Велики број студија је

потврдио вредност ТД параметра у процени функције ЛК. Код болесника са акутним инфарктом миокарда (АИМ), утврђено је да параметар Е/Еа корелира са пулмоналним већ притиском и има прогностичку вредност за процену ремоделовања лијеве коморе. Према препорукама Европског удружења за ехокардиографију Е се израчунава мјерењем митралног протока пулсним доплером док се Еа мјери ткивним доплером на латералном митралном анулусу.

Срчана инсуфицијенција је синдром који у више од 50% има карактеристике дијастолне дисфункције која или предходи систолној дисфункцији или је од почетка јединствен ентитет који представља концентрично ремоделовање лијеве коморе (ЛК). Посебан значај имају промјене димензија и облика које су најизраженије након већих трансмуралних АИМ. Оне су дефинисане као ремоделовање ЛК и последица су замене некротичног ткива ожиљком, компензаторног повећања (хипертрофије) преосталих кардиомиоцита и интерстицијалне фиброзе у удаљеним сегментима. Ремоделовање леве коморе је од великог клиничког значаја јер су увећање и промена облика ЛК праћени погоршањем глобалне функције ЛК. За откривање и праћење процеса ремоделовања ЛК ехокардиографија представља методу избора. Због тога су уведени нови параметри који дефинишу глобалну функцију леве коморе као што је индекс миокардне перформансе ЛК који у себи садржи информације о систолној и дијастолној функцији,

Дијастолна дисфункција се манифестује као лака - ослабљена релаксација (без повећања притиска пуњења),умјерена-ослабљена релаксација или псеудонормализација са умјерено повећаним притиком пуњења и тешка узнапредована редуција комплиане. Дијастолна дисфункција ЛК може бити процијењена ангиографски, ехокардиографски као и вредностима биохуморалних ензима. Према препорукама Удружења за Срчану Инсуфицијенцију и Ехокардиографију Европског Кардиолошког Друштва дијагноза дијастолне дисфункције, то јест абнормалне релаксације, пуњења, дијастолне дистензије и крутости ЛК може бити утврђена инвазивним хемодинамским мјерењем енд-дијастолног притиска ЛК >16 ммХг или пулмоналног већ притиска >12 ммХг. Вриједности биомаркера можданог натриуретичког пептида (БНП) >200 пг/мл или NT-про БНП >220 пг/мл такође указују на оштећење миокардне функције.. Ехокардиографски се дијастолна функција процјењује пулсним доплером регистровањем трансмитралног протока (Е талас –рано пуњење и А талас-касно пуњење или атријална контракција) тако што је Е/А >1 . У патолошким стањима у којим је Е/А <1 дијастолна дисфункција се означава као успорена релаксација.. Прогресивном дијастолном дисфункцијом долази до псеудонормализације овог односа у Е/А >1 и у терминалном случају када се ЛК пуни само на високом притиску лијеве преткоморе на стрмом краку дијастолни притисак-волумен криве дајући рестриктивни облик пуњења ЛК са Е $>А$ и децелерационим временом <150 мс. Информације о дисфункцији ЛК могу се добити ткивним доплером (ТД) којим се региструју миокардне брзине ниске фреквенције и високе амплитуде. Лонгитудинално кретање ЛК за вријеме дијастоле се може процјењивати мјерењем брзине кретања митралног анулуса од врха срца што се манифестује раним дијастолним Еа таласом и Аа таласом у касној дијастоли. Однос Е/Еа - трансмитралне брзине раног дијастолног пуњења (Е) мјерене пулсним доплером на

врховима митралних кусписа и брзине митралног анулуса регистроване на латералном митралном анулуса (Еа) ткивним доплером се сматра индексом притиска пуњења ЛК .. Студије које су истовремено регистровале притисак пуњења ЛК катетеризацијом и пулсним и ткивним доплером су показале да постоји корелација са Е/Еа односом тако да када је $E/Ea > 15$ онда је енд-дијастолни притисак ЛК елевиран, а нормалан је када је $E/Em < 8$.. Дијастолни индекси, нарочито Е/Еа представљају прогностички фактор код пацијената са АИМ . Студије су показале да рестриктивни притисак пуњења ЛК у раном постинфарктном периоду је узрок ремоделовање ЛК дефинисано као повећање $> 20\%$ енд-дијастолног волумена ЛК које са експецом реннин-ангиотензин-алдостерон система доприноси повећаној смртности после АИМ.

Поред митралних ануларних раних дијастолних брзина (Еа) и систолне митралне ануларне брзине (Са) регистроване ткивним доплером представљају прогностички параметар у акутном инфаркту миокарда. Код пацијената са АИМ регистрована је смањена покретљивост анулуса у региону АИМ. Такође је нађена корелација систолне ануларне брзине и ејекционе фракције ЛК. Показано је да смањени систолни индекси ткивног доплера у регионима миокарда који нијесу обухваћени АИМ могу представљати зону смањене перфузије.

Код пацијената са малим субендокардним АИМ код којих су систолна и дијастолна функција ЛК нормални одредјени конвенционалним ехо-доплер методама се може коришћењем ТД регистровати смањење систолне и дијастолне брзине митралног анулуса. Показано је такође да код пацијената са АИМ смањени индекси ТД у неинфарктном региону миокарда значи постојање значајне стенозе коронарне артерије не-инфарктог региона.

РАДНА ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ РАДА

Радна хипотеза је да ће ови нови ехокардиографски параметри добијени методом ткивног доплера непосредно после лијечења (примарне РСИ или тромболитичке терапије) као и током периода праћења, имати прогностички значај у предвидјању функционалног опоравка и појаве ремоделовања лијеве коморе, као и да ће имати значајну улогу у предвиђању нежељених кардиоваскуларних догађаја током времена праћења код болесника са акутним инфарктом миокарда.

Сходно томе, циљеви наше студије биће испитивање значаја ткивног доплера код болесника са АИМ као и утврђивање најзначајних предиктора настанка ремоделовања лијеве коморе непосредно и током једномесечног праћења.

- одређивањем фактора који утичу на функцију лијеве коморе након АИМ укључујући и ангиографски налаз.

- одређивањем фактора примјене лијечења који утичу на функцију лијеве коморе током периода праћења од мјесец дана

- одређивањем значајних (клиничких, електрокардиографских ангиографских и ехокардиографских) предиктора појаве ремоделовања лијеве коморе након примењене терапије током месец дана

- утврђивање односа електрокардиографских, ангиографских и ехокардиографских параметара са појавом нежељених кардиоваскуларних догађаја (срчана смрт, реинфаркт миокарда, срчана инсуфицијенција).

- утврђивање односа кардиоспецифичних ензима, можданог натруретичког пептида (BNP) и C- реактивног протеина (CRP) и ехокардиографски процијењене функције лијеве коморе и величине инфаркта миокарда

ПАЦИЈЕНТИ И МЕТОДЕ

А. Пацијенти

70 пацијената са акутним инфарктом миокарда би били подељени у двије групе: 1. пацијенти којима би била урађена примарна перкутана коронарна интервенција (PCI) или дата тромболитичка терапија и 2. пацијенти без реперфузионе терапије (PCI или тромболитичке терапије).

Б. Методологија

Пацијенти ће бити прегледани у левом бочном положају уз коришћење парастерналног уздужног и попречног пресека, као и апикалних пресека са 4, 2 3 шупљине. Ехокардиограми ће бити дигитализовани и сачувани на оптичком диску. Ехокардиографско испитивање би се обављало првог и петог дана, на отпусту из болнице и 30-ог дана.

Биће коришћени следећи параметри добијени М-Мод и дводимензијском ехокардиографијом и доплер ехокардиографијом:

-Енд-дијастолне и енд-сistolне димензије ЛК као и дебљине зидова ЛК

-Енд-дијастолни (ЕДВ) и енд-сistolни (ЕСВ) волумени ЛК као и ејекциона фракција ЛК биће одредјивани 2-Д ехокардиографијом према Симпсоновом методу.

-За анализу регионалне функције ЛК биће коришћен 17-сегментни модел, а сегментна покретљивост зидова ЛК оцењена је као: нормокинезија - 1, хипокинезија - 2, акинезија - 3 и дискинезија - 4. На основу тога рачунаће се индекс покретљивости зида ЛК (WMSI)

- Митрални проток ће бити анализиран пулсним доплером. Одређиваће се максимална брзина митралног Е и А таласа и однос Е/А,. Децелерационо вријеме (ДТ) митралног Е таласа

- Индекс миокардне перформансе (МПИ) -нови параметер глобалне функције ЛК који садржи податке о систолној и дијастолној функцији ЛК. Рачуна се као збир периода изоволуметријске контракције (ИВК) и периода изоволуметријске релаксација (ИВР) подељеног ејекционим временом (ЕВ) :МПИ-(ИВРТ+ИВЦТ)/ЕВ..

-Исхемијска митрална регургитација (МР) ће бити процењивана према стандардној методологији..

-Трикуспидна регургитација (ТР) и систолни притисак у десној комори (СПДК) на основу градијента притиска (ПГ) на трикуспидном ушћу
Ткивни доплером ће се квантификовати регионална миокардна функција, анализом миокардних брзина одабраних сегмената. Одредјиваће се однос митралног Е таласа

и Еа (Е/Еа) који корелира са притиском у лијевеј преткомори, као и прекоонтракционо, контракционо и постконтракционо време за одредјивање МПИ.

Пацијентима би се венепункцијом узимало 5 мл крви за анализе који се уобичајено раде у Коронарној Јединици првог и седамог дана: тропонин И--(ADV) на апарату Axsym (Abbott) методом микропартикле Ензуме Имуноасеј ((МЕІА), креатин фосфокиназа (ЦПК) оригиналним тестовима ензимске кинетике на апарату Beckman Sych 9, затим креатин фосфокиназа-фракција МБ-имунохемијски на масс Axsym-и Abbott фирме, трансаминазе АСТ и АЛТ оригиналним ензимским тестовима ензимске кинетике на Beckman Sych 9. Укупни холестерол, ЛДЛ И ХДЛ би се одредјивали првог дана на пријему, и 30-ог дана из 2 мл крви. Укупни холестерол и ЛДЛ би се одредјивали оригиналним тестовима ензимске кинетике на, Beckman Sych 9 док би се ХДЛ одредјивао квантитативним методом сепарације оригиналним ХДЛ тестом на Beckman Sych 9

ЦРП би се одредјивао методом имунотубидиметријом такође на Beckman Sych 9 првог и 30-ог дана. БНП би се одредјивао из неколико мл свјеже плазме првог и 30-ог дана на - Axsym у триге тест-ом.

ЕКГ испитивање и коронарографија би биле извршене уобичајеном техником.

Пацијенти би клинички били праћени 30 дана ради регистрације нежељених догађаја: срчане инсуфицијенције, реинфаркта и смрти.

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА

У статистичкој анализи ће бити коришћене методе дескриптивне статистике, затим Студент-ов т-тест, анализа варијансе, параметарске и непараметарске методе корелације између вриједности ехокардиографских, клиничких, лабораторијских и ангиографских параметара са једне стране, и ремоделовања лијеве коморе са друге стране. Прогностички значај посматраних параметара у односу на промјену функције лијеве коморе (процијењене ејекционом фракцијом или индексом сегментне покретљивости ЛК) и појаву ремоделовања у периоду праћења, као и појава нових кардиоваскуларних догађаја, биће анализирана помоћу Сох-ове мултиваријантне регресионе анализе и Каплан-Меиер-ове анализе преживљавања. Статистичка значајност биће дефинисана на нивоу од $p < 0.05$.

Користиће се сензитивност, специфичност и позитивна предиктивна вриједност доплера митралног протока, ткивног доплера а лабораторијских параметара за увећање ЛК-ремоделовање ЛК и срчане инсуфицијенције процијењене клинички или употребом диуретика за контролу симптома током хоспитализације и након 30 дана од АИМ. Pearson- ов коефицијент корелације ће се користити за тестирање односа између систолне ануларне брзине регистроване ткивним доплером у регионима исхемије, реперфузије и не-исхемичним регионима са ангиографским налазом. Такође ће се користити ROC крива за упоређивање специфичности и сензитивности МПИ индекса.

Очекивани резултати и значај студије

До сада су студије показале да је, од неинвазивних параметара, функција лијеве коморе највећи предиктор морталитета код болесника након АИМ, тако да би се коришћењем нових параметара за процену функције и опоравка лијеве коморе, добијених ткивним доплером у периоду праћења након примењене терапије (примарне РСИ или тромболитичке терапије у АИМ), добиле би се прецизније информације за предвиђање функционалног опоравка лијеве коморе и настанка ремоделовања. Ово последње може имати и велики практични значај јер примена ове методологије може означити ону групу пацијената код којих би евентуална агресивнија терапија усмерена на процес ремоделовања могла донети и конкретне клиничке резултате. На тај начин отвориле би се и нове перспективе, како за бољу клиничку ефикасност, тако и за накнадна научна истраживања.

Закључак и предлог комисије

ЗАКЉУЧАК

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др мед. Кнежевић Божидарка испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др мед. Кнежевић Божидарке под менторством Проф.Др.Босиљка Тешић-Вујисић бити од научног и практичног значаја у смислу. усавршавања дијагностике у АИМ ради спровођења ефикасне медикаментозне терапије за побољшање прогнозе АИМ
4. Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др мед. **Кнежевић Божидарке** под називом " **Значај ткивног доплера у предикцији ремоделовања лијеве коморе код болесника са акутним инфарктом миокарда**"

Предлог ментора

Ментор предложеног рада би била **Проф.Др.Босиљка Тешић-Вујисић** редовни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област - Кардиологија


КОМИСИЈА

1. Проф.Др.Босиљка Тешић-Вујисић - ментор
2. Доц.Др.Виолета Ирић-Ћупић - члан

3. Проф др Александра Букић - члан

4. Проф др Мирко Росић - члан

5. Проф др Милован Матовић - члан



Handwritten signatures of the three professors listed above.