

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ИЗБОРНОМ ВЕЋУ**

**ПРЕДМЕТ:**

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШНЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Изборног већа Медицинског факултета у Крагујевцу, одржаној дана 03.12..2009 године одређена је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом: "**Значај ткивног доплера у предикцији ремоделовања лијеве коморе код болесника са акутним инфарктом миокарда**" кандидата др. **Кнежевић Божидарке**, доктора медицине. Именована је комисија у саставу:

1. **Проф др Мирко Росић** -председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу
2. **Проф др Зорана Васиљевић**- редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду
3. **Проф др Александар Ђукић**- редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу

На основу прегледа приложеног рукописа докторске дисертације, подносимо Наставно-научном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**А. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ**

Медицински Факултет језавршила 1974 год. у Београду. Након тога је радила у Служби Хитне Медицинске Помоћи Клиничког Центра Црне Горе у Подгорици до добијања специјализације Од тада је радила на Интерној Клиници Клиничког Центра Црне Горе. Специјализацију Интерне Медицине је завршила 1987 год. на Медицинском Факултету у Београду. Ужу специјализацију Кардиологије је завршила 1990 год. у Београду. Након тога ради у Центру за Кардиологију Клиничког Центра Црне Горе.

Боравила на усавршавању из области Кардиологије у иностранству у више наврата. Звање Примаријуса је добила 21.01.2005 год.

Доктроске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписала је 2006 године, а усмени докторантски испит положио је.2007 године.

Директор је Центра за Кардиологију КЦ Црне Горе Подгорица

## **В. СПИСАК ОБЈАВЉЕНИХ РАДОВА**

### **Рад у међународном часопису ( са сци листе) М24**

1. Božidarka Knežević, Goran Nikolić, Siniša Dragnić, Ljilja Musić, Aneta Bošković. Uspješno liječenje kardiogenog šoka uzrokovanim akutnim infarktom miokarda kao posledice stenozе i tromboze glavnog stabla lijeve koronarne arterije implantacijom stenta-prikaz slučaja. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65 (10) :769-773 (M24-3 бода)
2. Božidarka Knežević, Nebojša Bulatović, Nataša Belada, Vesna Ivanović, Siniša Dragnić, Miroslav Rabrenović, Goran Nikolić, Ljilja Musić, Aneta Bošković. Survival benefit of the late percutaneous coronary intervention in the patients after acute myocardial infarction who are or who are not treated with thrombolysis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 2009, year IX, Number 1: 54-58 (M24-3 бода)
3. Vjekoslav Gerc, Begler Begović, Midhat Vehabović, Leonid Georgievich Voronkov, Eleonora Vataman, Ljiljana Musić, Marko Bukša, Zumreta Kušljugić, Maria Grigorevna Pyash, 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 (M24-3 бода)
4. Vjekoslav Gerc, Begler Begović, Midhat Vehabović, Leonid Georgievich Voronkov, Eleonora Vataman, Ljiljana Musić, Marko Bukša, Zumreta Kušljugić, Fahir Baraković, Vera Josifovna Tchelujko, Alexander Ivanovich Dyaduk, Svetlana Alekseevna Andrievskaja, Andrey Eduardovich Bagrij, Sergey nikolaevich Polivoda, Aleksandar Lazarević, Božidarka Knežević, Faik Hima. Effects of fixed combination lisinopril plus hydrochlorothiazide on regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension:an opened, multi-centre, prospective clinical trial. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 2008, year VIII, Number 3: 214-219 (M24-3 бода)

### **Рад у међународном часопису М23**

1. List of Principal Investigators by country. Montenegro: Ass. Prof. Dr. A. Bosković, Dr. B.Knezević. 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 (M23-3 бода)

## **Научни радови објављени у целини у водећим часописима националног значаја (категорија М51)**

1. Božidarka Knežević. Antioksidansi. Medicinski Zapisi, 2006; 61: 40-49 ( M51-2 бода)

## **Рад саопштен на скупу националног значаја, штампан у изводу М64**

1. B. Knežević, N. Bulatović, A. Bošković, Lj. Musić, M. Rabrenović, R. Raičević, V. Sjekloća, G. Nikolić. Karakteristike pacijenata sa anginom pectoris. Medicinski Zapisi. XII Kongres Društva Ljekara Crne Gore sa Međunarodnim Učesćem. , br. 60.2005 (M64-0,2 бода)
2. B. Knežević Lj. Musić, G. Nikolić, N. Bulatović, A. Bošković, S. Dragnić, D. Asanović. Akutni infarkt miokarda kod pacijenta životne dobi od 25 godina-prikaz slučaja. Zbornik Sažetaka VIII Kongres Interne Medicine Srbije i Crne Gore. 2006 (M64-0,2 бода)
3. Lj. Musić, B. Knežević, N. Bulatović, A. Bošković, S. Dragnić, D. Asanović. Mioperikarditis kod 16 godina stare djevojčice - prikaz slučaja. Zbornik Sažetaka VIII Kongres Interne Medicine Srbije i Crne Gore. 2006(M64-0,2 бода)
4. M. Vukmirović, B. Knežević, M.Rabrenović, N. Bulatović. Postinfarktna angina pectoris, indikator visokog rizika nakon akutnog infarkt miokarda. Zbornik Sažetaka VIII Kongres Interne Medicine Srbije i Crne Gore. 2006 (M64-0,2 бода)
5. Božidarka Knežević, Lj. Perović, N. Bulatović, A. Popović, Lj. Musić, A. Bošković, M. Rabrenović, R. Raičević. Učestalost akutnog infarkt miokarda i nestabilne angine pectoris u našoj populaciji 1994-2004(Podgorica). Zbornik Sažetaka VII Kongres Interne Medicine Srbije i Crne Gore. 2004 (M64-0,2 бода)
6. Knežević B. Lj. Perović. M. Dapčević. M. Rabrenović. V. Sjekloća, G. Nikolić. Karakteristike angine pectoris poslije infarkta miokarda. Kardiologija. Sažeci radova-suplement. XIV Kongres Kardiologa Srbije i Crne Gore. 2003. (M64-0,2 бода)
7. B. Knežević . N. Bulatović, M. Vukmirović, A. Bošković, M. Rabrenović. R.Raičević, V. Sjekloća, G. Nikolić. Struktura i liječenje pacijenata u podgoričkoj koronarnoj jedinici-I-o godišnji podaci(2004). Kardiologija. Sažeci radova-suplement. XV Kongres Udruženja Kardiologa Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učesćem, 2005 (M64-0,2 бода)
8. M. Vukmirović, M. Miloradović, B. Knežević, M. Mašanović. C-reaktivni protein kao prediktivni faktor mortaliteta bolesnika sa akutnim infarkt miokarda sa ST elevacijom. ). Kardiologija. Sažeci radova-suplement. XV Kongres Udruženja Kardiologa Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učesćem, 2005 (M64-0,2 бода)

9. A. Bošković, B. Knežević, R. Raičević, Lj. Musić, N. Bulatović. Efikasnost atorvastatina kod koronarnih bolesnika sa hipertenzijom. Kardiologija. Sažeci radova-suplement. XIV Kongres Kardiologa Srbije i Crne Gore. 2003. (M64-0,2 бода)

## Ц. ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Докторска дисертација др. Кнежевић Божидарке "Значај ткивног доплера у предикцији ремоделовања лијеве коморе код болесника са акутним инфарктом миокарда " изложена је на 129 страна укључујући библиографске податке. У Уводу су дати подаци из литературе који се односе на проблематику којом се бави докторска, епидемиологију, патоанатомију, патогенезу и терапију. Анализа АИМ коришћењем 38 референтних чланака показала је величину проблема који представља АИМ за лечење и прогнозу и тако истичући значај сваког покушаја да се проуче фактори и средства која би допринела да се смртност и инвалидитет од АИМ смањни. Нарочита пажња је посвећена у Уводу на реперфузиону терапију АИМ и показану предност ове терапије на исход АИМ у многим студијама које су цитиране. Ово је такође начин да се тестирају ехокардиографске методе и ткивни доплер као могући прогностички предиктор повољне прогнозе АИМ имајући у виду несумњиву и доказану предност овог лечења АИМ. Истакнут је значај побољшања регионалне и глобалне контрактилности миокарда леве коморе (ЛК) код пацијената који су добили реперфузиону терапију што се може мерити скинтиграфијом миокарда или ехокардиографски мерењем ејекционе фракције (ЕФ) али која није прецизан показатељ контрактилности миокарда. Ово је истакнуто због намере да се друге методе, као ткивни доплер испитају као мера регионалне и глобалне функције ЛК. Детаљно је у Уводу описана патофизиологија ремоделовања ЛК и показано је на који начин може терапија повољно деловати на овај процес који погоршава прогнозу АИМ и на који начин ехокардиографске методе могу помоћи у предикцији овог лошег процеса после АИМ. Срце својом контракцијом и релаксацијом одржава минутни волумен па је такође дата у Уводу и физиологија и хемодинамика ЛК као теоријска основа за испитивање кључног поремећаја систолне и дијастолне функције ЛК код пацијената са АИМ што је примарна намера спроведене студије. Након ових разматрања у Уводу се представљају ехокардиографске методе које испитују параметре систолне и дијастолне функције срца. Детаљно је описана сложеност контрактилности срца које се посебно може испитивати тако што поједине методе испитују лонгитудиналне, а поједине радијалну или такозвану твистинг контрактилност. Истакнуто је да ткивни доплер испитује први и најважнији дио миокардних влакана који се оштећују у исхемији- лонгитудиналну контрактилност мерењем брзина кретања митралног анулуса у све 4 позиције у систоли и дијастоли и на тај начин правећи теоријски увод у тему студије-улога ткивног доплера у испитивању срчане функције након АИМ. Наглашено је да у АИМ поред регионалног поремећаја контрактилности миокарда због губитка миоцита постоји и глобални

поремећај функције срца када након лонгитудиналног поремећаја дође до оштећења и радијалне и твистинг контрактилности што доводи до смањења ејекционе фракције (ЕФ) ЛК тако да су параметри ткивног доплера и ЕФ само различити параметри различитих делова срчане контрактилности који добро корелишу (када се ЕФ мери радионуклеарном вентрикулографијом) што је истакнуто у Уводу. Параметри дијастолне дисфункције и зашто се јавља у АИМ је такође дато у Уводу и наглашен је параметар Е/Еа (однос брзог пуњења ЛК мерен пулсним доплером и Еа брзина брзог пуњења мерена ткивним доплером) параметар који је замена инвазивном мерењу притиска пуњења ЛК који је што је наведено према Европским и АмериХким Ехокардиографским препорукама постао параметар за дефиницију стадијума дијастолне дисфункције. На крају Увода је дата према цитираним радовима улога ткивног доплера у коронарној артеријској болести. Такође је цитирано из студија да функционални дијастолни параметри корелишу са ремоделовањем ЛК и да тако представљају прогностички параметар за инхоспиталне компликације и морталитет.

У другом одељку је дефинисана примарна хипотеза студије и циљеви рада. Хипотеза је да нови ехокардиографски параметри добијени методом ткивног доплера имају значај у прогнози после АИМ (отвореност инфарктне артерије и ЕФ и ремоделовања ЛК) након реваскуларизационе терапије. Такође студија је проспективно дизајнирана да испита да ли параметри ткивног доплера могу имати предиктивни значај за нежељене догађеје након АИМ-смрт,реинфаркт,срчану инсуфицијенцију, ниску ЕФ, ремоделовање ЛК и дијастолну дисфункцију. Као циљеви су дефинисани: фактори који утичу на функцију ЛК, ремоделовање, корелација клиничких, ангиографских, лабораторијских и ехокардиографских фактора у процени функције леве коморе. У методологији су дати прецизно параметри који се испитују и описане методе.

Резултати су приказани на 111 табела и 5 слика. Први дио резултата се односи на сва испитивања која су обављена: демографске карактеристике, лабораторијске претраге, параметре 2-димензионалне ехокардиографије, пулсног и ткивног доплера и резултати коронарографије.

У другом дијелу је испитивано повољно дејство ране реваскуларизационе терапије АИМ и тестирани параметри ткивног доплера за праћене опоравка функције ЛК, ремоделовања код реваскуларизационе терапије. Треће поглавље резултата се односи на предикторе исхода АИМ након 30 дана праћења: срчана инсуфицијенција (СИ), ниска ЕФ-ЕФ < 0,40, ремоделовање ЛК и дијастолна дисфункција. Такође су испитивани сви параметри: демографски, лабораторијски, коронарографски, 2-димензионални (2-Д) ехокардиографски и параметри пулног и ткивног доплера да би се добио утицај свих параметара, а тиме и значај ткивног доплера на исход АИМ. За тестирање значајности коришћени су т-тест, хи квадрат тест, корелација, униваријантна и мултиваријантна логистичка регресија, РОЦ крива и генерални линеарни метод за поновна мерења. Приказан је прикупљени велики број података из више мерења што повећава поузданост резултата и омогућава увид у проблематику развоја промена у ЛК након АИМ. Дискусија о резултатима студије је урађена уз помоћ података из 100 радова и студија тако да се може стећи увид о значају метода које се користе у праћењу промена ЛК након АИМ и неповољним последицама АИМ, као и о дејству најзначајније терапије

АИМ- реваскуларизационе и терапије која делује на ремоделовање. У дискусији је дат посебан осврт на значај ткивног доплера као методе која даје податке о систолној и дијастолној функцији ЛК током праћења дешавања после АИМ уз нагласак параметара који представљају увид у хемодинамику-то јест притисак пуњења ЛК. Уз ове податке посматрана је и патофизиологија збивања након АИМ која се односе на развој ремоделовања ЛК које је чест и неповољан исход ЛК. Такође је приказан међусобан однос лабораторијских параметара и параметара пулсног и ткивног доплера од значаја за срчану инсуфицијенцију (СИ). Параметри од прогностичког значаја за СИ су детаљно описани са приказом РОЦ криве за најзначајније варијабле. Показан је и значај дијастолне дисфункције ЛК, јер се на основу ЕФ не може стећи права слика о последици АИМ који представља тешко оштећење ЛК. Праћењем ехокардиографских параметара, укључујући пулсни и ткивни доплер може се видети како патоанатомске промене након АИМ утичу на функцију ЛК и који су параметри од највећег значаја за прогнозу свих промена након АИМ који се односе на клинику-СИ, затим ниска ЕФ, увећање срца и дијастолне дисфункције ЛК. Закључци на крају представљају одговор на постављене циљеве студије такође су дати свеобухватно. Тако су крајњи закључци:

1. Параметри ткивног доплера имају прогностички значај у предвиђању функционалног опоравка регионалне контрактилности леве коморе након ране реперфузионе терапије
2. Параметри ткивног доплера имају прогностички значај за срчану инсуфицијенцију током хоспитализације и 30 дана од АИМ за секундарне нежељених догађаје:
  - a) срчану инсуфицијенцију
  - b) ејекциону фракцију <0,40
  - c) ремоделовање леве коморе
  - d) дијастолну дисфункцију леве коморе

Студија је показала да је употреба ткивног доплера у акутном инфаркту миокарда (АИМ) значајна за регистровање дијастолне дисфункције, да су параметри ткивног доплера предиктори ремоделовања и срчане инсуфицијенције као компликације АИМ да корелишу са ЕФ<0,40 и показатељи су побољшања регионалне контрактилности код отворене инфарктне артерије код ране реваскуларизационе терапије.

## **ЗАКЉУЧАК**

Докторска дисертација под називом “Значај ткивног доплера у предикцији ремоделовања лијеве коморе код болесника са акутним инфарктом миокарда” кандидата др. Кнежевић Божидарке представља оригиналан допринос потпунијем сагледавању промена у функцији леве коморе након АИМ. Од посебног значаја је

сегмент истраживања корелације биохемијског, клиничког, ехокардиографског укључујући ткивни доплер као нову методу и ангиографског налаза јер истраживања до сада нису обрађена у литератури у већој мери посебно у односу на ткивни доплер чији је значај и могућност шире употребе у прогнози АИМ испитиван. Ткивни доплер као једна од нових ехокардиографских метода која се не користи широко у пракси, нарочито не у АИМ би могла да пружи додатне податке о отворености инфарктне артерије након реперфузионе терапије у АИМ и дијагностику систолне и/или дијастолне срчане инсуфицијенције и тиме да омогући увид у механизам опоравка глобалне и регионалне контрактилности миокарда након АИМ.

Студије одговора да ли ова нова метода може да помогне у процени и лечењу АИМ, нарочито дијастолне дисфункције у раном стадијуму када се клинички не може утврдити а најбоље је време за лечење.

С обзиром да је проблематика актуелна, резултати ове студије могу бити смернице у даљем истраживању.

На основу свега изложеног, Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу да прихвати извештај о оцени докторске дисертације **“Значај ткивног доплера у предикцији ремоделовања лијеве коморе код болесника са акутним инфарктом миокарда”** кандидата др. **Кнежевић Божидаркеи** одреди комисију за јавну одбрану.

### **Чланови комисије:**

**1.Проф др Мирко Росић**-председник,

редовни професор Медицинског факултета Универзитет у Крагујевцу (Научна oblast Fiziologijs)

**3. Проф др Зорана Васиљевић**- редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду (Научна oblast Kardiologija)

**3. Проф др Александар Ђукић**- редовни

професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу  
(Научна област Endokrinologija)