

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 17.11.2022. godine, broj 11/X-4/4-MM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom:

**„Individualni pristup terapiji arterijske hipertenzije putem impedansne kardiografije“**, kandidata **dr Marije Marjanović**, lekara specijaliste interniste, subspecijaliste kardiologa, zaposlene u Multidisciplinarnom centru za polikliničku dijagnostiku, ispitivanje i lečenje poremećaja krvnog pritiska Klinike za kardiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor doktorske disertacije je **Prof. dr Vesna Stojanov** - Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

- 1. Prof. dr Siniša Pavlović**, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
- 2. Prof. dr Predrag Mitrović**, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
- 3. Prof. dr Anđelka Ristić-Anđelkov**, profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske Akademije u Beogradu

Posle detaljnog pregleda priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**I Z V E Š T A J**

**A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija Dr Marije Marjanović pod nazivom „Individualni pristup terapiji arterijske hipertenzije putem impedansne kardiografije“ napisana je na ukupno 83 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, ispitanici i primenjene metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 20 grafikona, 18 tabela, 2 sheme i 2 slike.

Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** kandidat iznosi osnovne hemodinamske komponente krvnog pritiska (udarni volumen, srčana frekvencija i periferna vaskularna rezistencija) i njihove poremećaje kod različitih kliničkih tipova arterijske hipertenzije. Objašnjena je hemodinamska osnova izolovane sistolne, izolovane dijastolne i sistolno-dijastolne hipertenzije kod pacijenata različitog životnog doba i prelazak jednog kliničkog oblika u drugi.

U delu koji govori o merenju krvnog pritiska kandidat ističe značaj 24h-ambulatornog monitoringa krvnog pritiska koji se koristi u dijagnostičke, terapijske i prognostičke svrhe. Više studija je pokazalo da je ambulatorno merenje pritiska bolji prediktor oštećenja organa posredstvom hipertenzije i mnogo senzitivniji prediktor rizika za nastanak fatalnih i nefatalnih koronarnih događaja i šloga nego pritisak meren u ordinaciji.

U delu posvećenom terapiji hipertenzije kandidat iznosi da efikasne promene životnih navika mogu biti dovoljne da otklone ili odlože potrebu za medikamentnom terapijom u pacijenata sa stepenom 1 hipertenzije uz odsustvo drugih faktora rizika ili prisustvo 1 do 2 faktora rizika. U prisustvu 3 ili više faktora rizika i/ili oštećenja organa posredstvom hipertenzije neodložna je primena medikamentne terapije. Za korigovanje hemodinamskih poremećaja koji čine osnovu hipertenzije koristi se pet glavnih klasa lekova: inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI), blokatori receptora za angiotenzin II (ARB), diuretici (tiazidni i tiazidima slični diuretici), dihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala (CCB) i beta-blokatori (BB). Antihipertenzivni lekovi snižavaju krvni pritisak smanjenjem sistemske vaskularne rezistencije ili smanjenjem minutnog volumena. Na osnovu hemodinamskih efekata mogu da se klasifikuju antihipertenzivni lekovi, predvidi odgovor na antihipertenzivnu terapiju, usmerava uvođenje lekova i vrši korekcija njihove doze. To znači da hipertenzija može biti dijagnostikovana i lečena određivanjem njenih hemodinamskih komponenti, minutnog volumena i sistemske vaskularne rezistencije.

Poslednji deo uvoda kandidat je posvetio impedansnoj kardiografiji (impedance cardiography–ICG), koja predstavlja neinvazivnu metodu za procenu hemodinamskih parametara. Ova metoda može da se primeni umesto komplikovanih i skupih invazivnih metoda. Lako se izvodi, neškodljiva je kako za pacijenta tako i za medicinsko osoblje i ne zahteva

posebnu pripremu pacijenta. Jedna od najčešćih primena ove metode odnosi se na dijagnostiku i terapiju arterijske hipertenzije.

**Ciljevi studije** su jasno definisani i obuhvataju analizu efekata antihipertenzivne terapije kod pacijenata sa stepenom 1 ili stepenom 2 arterijske hipertenzije randomizovanih u empirijsku terapijsku grupu (lečena prema važećim evropskim preporukama) i hemodinamsku terapijsku grupu (lečena na osnovu utvrđenih hemodinamskih parametara). Posle sprovedene 12-nedeljne terapije navedeno je pet ciljeva doktorske disertacije: 1) da se utvrde i uporede konačne vrednosti krvnog pritiska (merenog u ordinaciji i određenog putem 24-h ambulatornog monitoringa) između terapijskih grupa; 2) da se utvrdi i uporedi smanjenje krvnog pritiska u odnosu na vrednost pre terapije; 3) da se proceni i uporedi ostvarenost ciljne vrednosti krvnog pritiska <140/90 mmHg merenog u ordinaciji; 4) da se proceni i uporedi ostvarenost normalne vrednosti krvnog pritiska <130/85 mmHg prema ESC preporukama; 5) da se proceni i uporedi ostvarenost ciljne vrednosti pritiska <140/90 mmHg uz normalne vrednosti hemodinamskih parametara.

U poglavlju **ispitanici i primenjene metode** opisana je ispitivana populacija od 181 pacijenta sa stepenom 1 i stepenom 2 esencijalne arterijske hipertenzije. Protokol studije je detaljno opisan. Posle inicijalne kliničke procene, pacijentima koji su primali antihipertenzivnu terapiju savetovano je da je obustave tokom 2 sedmice uz primenu nefarmakoloških terapijskih mera, a u slučaju povećanja krvnog pritiska da upotrebe kaptopril sublingvalno.

Pri drugoj poseti, posle 2 sedmice, svim pacijentima je načinjen detaljan klinički pregled sa merenjem krvnog pritiska u skladu sa preporukama ESC/ESH, ambulatorni 24-monitoring krvnog pritiska, određivanje hemodinamskog statusa putem impedansne kardiografije, elektrokardiogram, ehokardiografski pregled i laboratorijske analize. Posle ovih ispitivanja pacijenti uključeni u studiju su randomizovani u odnosu 1:1 na: (1) empirijsku grupu (EG) u kojoj je izbor lekova baziran na kliničkim karakteristikama pacijenta prema preporukama ESH i (2) hemodinamsku grupu u kojoj je izbor lekova baziran na hemodinamskim parametrima dobijenim putem impedansne kardiografije pored kliničkih karakteristika. Kod pacijenata randomizovanih za empirijski baziranu terapiju, izmereni hemodinamski parametri nisu bili dostupni ordinirajućem kliničaru.

Pri trećoj poseti pacijenta, posle 12 sedmica, vršena je procena efekta terapije. Kontrolna ispitivanja su obuhvatila krvni pritisak meren u lekarskoj ordinaciji, ambulatorni 24-časovni monitoring krvnog pritiska i impedansnu kardiografiju.

Efekti primenjene terapije na krvni pritisak i hemodinamske parametre kod empirijske i hemodinamske grupe upoređeni su korišćenjem Studentovog t testa za normalnu raspodelu podataka. Kontinuirane varijable koje nisu imale normalnu raspodelu testirane su pomoću Man-Whitney-evog U-testa. Za testiranje kategorijskih obeležja između posmatranih grupa korišćen je hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test. Vrednost  $p < 0.05$  je korišćena da označi statističku značajnost. Sve statističke analize su urađene pomoću programskog paketa Statistical Package for Social Sciences-SPSS V. 19.1 for Windows.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju.

**Rezultati** su jasno i pregledno prikazani u pet delova, a sadrže 20 grafikona i 14 tabela uz propratni tekst čiji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga.

U poglavlju **diskusija** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezoao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga kandidat je izneo svoje zaključke koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije i opisao sličnosti i razlike u odnosu na rezultate drugih autora koji imaju isti naučni interes.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **literatura** navedeno je 134 bibliografske jedinice iz stranih i domaćih publikacija, uključujući publikaciju kandidata, koje su citirane vankuverskim stilom.

## **B. Provera originalnosti doktorske disertacije**

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Individualni pristup terapiji arterijske hipertenzije putem impedansne kardiografije”, autora dr Marije Marjanović, konstatovano je da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 10%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je ličnih imena,

bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika.

### **C. Kratak opis postignutih rezultata**

Rezultati ove disertacije su podeljeni u pet celina.

U prvom delu prikazane su osnovne demografske i kliničke karakteristike 181 pacijenta sa stepenom 1 ili stepenom 2 esencijalne arterijske hipertenzije. Potom je izneta učestalost kliničkih oblika hipertenzije pacijenata u studiji. Najveći broj pacijenata, njih 126 (69.6%) je imalo sistolno-dijastolnu hipertenziju; znatno ređe je bila zastupljena izolovana sistolna hipertenzija (46 pacijenata ili 25.4%), a najređe izolovana dijastolna hipertenzija, svega kod 9 (5.0%) pacijenata. Sistolno-dijastolna hipertenzija je bila najčešći oblik hipertenzije do sedme decenije života, a kod starijih pacijenata je bila dominantna izolovana sistolna hipertenzija.

Hemodinamsko stanje pacijenata procenjeno je putem impedansne kardiografije. Najčešće je bila zastupljena povećana vaskularna rezistencija (80.1%), u manjem stepenu vazodilatacija (12.7%), a najređe je postojao normalan vazoaktivni status, svega kod 7.2% pacijenata. Vazokonstrikcija je bila nešto češće prisutna kod muškaraca nego kod žena, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Zastupljenost vazokonstrikcije je rasla sa povećanjem životnog doba, počev od 40% u trećoj deceniji života do 90% u sedmoj i osmoj deceniji. Međutim, kod značajnog broja mlađih pacijenata bila je prisutna vazodilatacija: u trećoj deceniji kod 40%, a u četvrtoj kod 33.3%, sa tendencijom opadanja sa porastom životnog doba.

Najveći broj pacijenata sa hipertenzijom imao je hipervolemiju i/ili hiperinotropiju (62.4%). Znatno manji broj je imao hipovolemiju i/ili hipoinotropiju (22.7%), a najmanji broj pacijenata je bio u normovolemiji i/ili normoinotropiji (14.9%). Hipervolemija je češće bila zastupljena kod muškog (71.1%) nego kod ženskog pola (55.1%), a nađena razlika je visoko statistički značajna. U trećoj i četvrtoj deceniji života hipervolemija i/ili hiperinotropija bila je prisutna kod skoro  $\frac{3}{4}$  pacijenata sa hipertenzijom. Učestalost je blago opadala sa starenjem, no u osmoj deceniji ovaj hemodinamski poremećaj je bio prisutan kod 60.9% pacijenata. Značajna činjenica je da  $\frac{1}{4}$  pacijenata u dobi preko 60 godina ima hipovolemiju i/ili hipoinotropiju. Hipovolemija je takođe bila prisutna kod 42.9% pacijenata sa dijabetesom.

Upoređivanjem pacijenata randomizovanih u empirijsku i hemodinamsku terapijsku grupu nije nađena statistički značajna razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama, visini krvnog pritiska kao ni u pogledu zastupljenosti pojednih kliničkih tipova hipertenzije. Utvrđena je slična zastupljenost vazokonstrukcije u obe grupe pacijenata (81.3% prema 78.9%;  $p=0.682$ ). Srednje vrednosti indeksa sistemske vaskularne rezistencije (SVRI) kod ove dve grupe pacijenata nisu se statistički značajno razlikovale ( $p=0.205$ ). Pacijenti empirijske i hemodinamske grupe imali su približno istu zastupljenost hipervolemije i/ili hiperinotropije, oko 60%, kao i hipervolemije (25.3% prema 20.0%;  $p=0.397$ ). Srednje vrednosti indeksa rada leve komore (LCWI) kod ove dve grupe pacijenata nisu se statistički značajno razlikovale ( $p=0.539$ ).

U petoj celini su prikazani rezultati 12-nedeljne antihipertenzivne terapije u empirijskoj i hemodinamskoj grupi. Terapijom je postignuto smanjenje krvnog pritiska u obe grupe, ali je testiranje pokazalo da su završne srednje vrednosti krvnog pritiska (sistolnog i dijastolnog) bile niže u hemodinamskoj nego u empirijskoj grupi, a razlika je bila statistički visoko značajna ( $p<0.001$ ). Srednje vrednosti ambulatornog 24-časovnog sistolnog i dijastolnog pritiska, kao i dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog pritiska bile su niže u hemodinamskoj u odnosu na empirijsku terapijsku grupu ( $p<0.001$ ). Analiza promena srednjih vrednosti pritiska pod dejstvom terapije pokazala je statistički značajno veće smanjenje sistolnog i dijastolnog pritiska u hemodinamskoj grupi u odnosu na empirijsku grupu ( $p<0.01$ ), kako pritiska merenog u ordinaciji, tako i pritiska merenog putem ambulatornog monitoringa.

Utvrđeno je da su pacijenti lečeni na osnovu hemodinamskih parametara u znatno većem procentu ostvarili ciljnu vrednost krvnog pritiska  $<140/90$  mmHg (85.6% prema 49.5%;  $p<0.001$ ), kao i normalnu vrednost krvnog pritiska  $<130/85$  mmHg (37.8% prema 5.5%;  $p<0.001$ ) u odnosu na pacijente lečene bez uvida u hemodinamske parametre. U svakoj kategoriji pritiska izmerenog ambulatornim monitoringom, normalna vrednost je češće ostvarena u hemodinamskoj nego u empirijskoj grupi ( $p<0.01$ ).

Posle terapije, srednje vrednosti indeksa sistemske vaskularne rezistencije (SVRI) u obe grupe ušle su u okvire normalnog vazoaktivnog statusa. Međutim, srednje vrednosti ovog hemodinamskog parametra bile su niže u hemodinamskoj u odnosu na empirijsku grupu, a razlika je bila statistički visoko značajna ( $p<0.001$ ). Srednje vrednosti indeksa rada leve komore (LCWI) posle terapije bile su u okviru normovolemije/normoinotropije u obe grupe, empirijskoj

i hemodinamskoj. Ipak, srednje vrednosti ovog parametra bile su niže u hemodinamskoj nego u empirijskoj terapijskoj grupi, a razlika je bila statistički visoko značajna ( $p < 0.001$ ). Uz to, u hemodinamskoj grupi je postignuto veće smanjenje ovog parametra pod dejstvom terapije u odnosu na empirijsku grupu ( $p < 0.001$ ). Pacijenti lečeni na osnovu hemodinamskih parametara u znatno većem procentu su postigli normalizaciju hemodinamskog statusa uz istovremeno ostvarene ciljane vrednosti krvnog pritiska merenog u ordinaciji u odnosu na pacijente lečene bez uvida u hemodinamske parametre (86.5% prema 35.2%;  $p < 0.001$ ).

U obe terapijske grupe najčešće je bio primenjen lek iz grupe ACE inhibitora. Primena je bila nešto češća u empirijskoj nego u hemodinamskoj grupi (75.8% prema 72%) ali ova razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0.581$ ). Tiazidu sličan diuretik je bio više zastupljen u hemodinamskoj nego u empirijskoj grupi (64.4% prema 11.0%;  $p < 0.001$ ). Dihidropiridinski blokator kalcijumskih kanala takođe je češće bio primenjen u hemodinamskoj u odnosu na empirijsku grupu (45.6% prema 12.1%;  $p < 0.001$ ). Lek iz grupe blokatora receptora za angiotenzin II imao je nešto češću primenu u empirijskoj nego u hemodinamskoj terapijskoj grupi (19.8% prema 10.0%;  $p = 0.065$ ). Pacijenti hemodinamske grupe nešto češće su primali beta blokator u odnosu na pacijente empirijske grupe (15.6% prema 13.2%), ali ova razlika nije bila statistički značajna ( $p = 0.650$ ).

Pacijenti empirijske grupe najčešće su tokom 12-sedmičnog perioda lečenja primali monoterapiju (73.6%), u mnogo manjem procentu primali su 2 leka (20.9%), a najređe su bili na trojnoj antihipertenzivnoj terapiji (5.5%). Za razliku od empirijske, pacijenti hemodinamske grupe najčešće su primali 2 antihipertenzivna leka (64.4%), ređe su bili na trojnoj antihipertenzivnoj terapiji (20,0%), a najređe su bili na monoterapiji (14.4%). Samo jedan pacijent je primao 4 anhipertenzivna leka. Češća primena politerapije u hemodinamskoj grupi imala je za rezultat veću zastupljenost diuretika i blokatora kalcijumskih kanala među pacijentima lečenim na osnovu hemodinamskih parametara.

#### **D. Uporedna analiza rezultata doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Rezultati doktorske disertacije su pokazali da kod 80% pacijenata sa stepenom 1 i stepenom 2 esencijalne arterijske hipertenzije postoji povećana sistemska vaskularna rezistencija (vazokonstrikcija), izražena putem indeksa sistemske vaskularne rezistencije (SVRI). Nešto

češće je bila zastupljena kod muškog nego kod ženskog pola, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Zastupljenost vazokonstrikcije je rasla sa porastom životnog doba pacijenata. Tako je u III deceniji života vazokonstrikciju imalo 40.0% ispitanika, u V deceniji 74.2%, a u VIII deceniji 91.3% ispitanika. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih autora (Galarza i sar., 1997, Hinderliter i sar., 2002, Taler i sar., 2004). Prema Galarzi i sar., uprkos relativno stabilnom dijastolnom krvnom pritisku, od treće do sedme decenije života dolazi do značajnog porasta sistemske vaskularne rezistencije od skoro 50% i smanjenja srčanog indeksa od 27%. Hinderliter i sar. su pokazali da su žene posle menopauze imale niži minutni volumen i višu sistemska vaskularnu rezistenciju za svaku datu vrednost krvnog pritiska u odnosu na žene pre menopauze. Taler i saradnici su u studiji 640 zdravih osoba ispitivanih kao donora bubrežnog transplantata utvrdili da je rastuće životno doba bilo udruženo sa porastom krvnog pritiska, porastom sistemske vaskularne rezistencije i smanjenjem minutnog volumena. Hemodinamske promene koje su pratile starenje bile su slične u muškaraca i žena, mada su krvni pritisak i minutni volumen bili niži, a srčana frekvencija i sistemska vaskularna rezistencija viši kod žena.

Analiza hemodinamskog stanja pacijenata u ovoj studiji je pokazala da značajan procenat mlađih pacijenata (40% u trećoj i 33% u četvrtoj deceniji) ima vazodilataciju. Uzevši u obzir i pacijente sa normalnim vazoaktivnim statusom, 50% mlađih pacijenata nema vazokonstrikciju. Činjenica da postoje velike razlike u vazoaktivnom statusu kod mlađih hipertoničara ukazuje na potrebu individualnog pristupa pri propisivanju antihipertenzivnih lekova koji deluju putem smanjenja periferne vaskularne rezistencije.

Povećano predopterećenje (hipervolemija/hiperinetropija), izraženo putem indeksa rada leve komore (LCWI), postojalo je kod 62.4% ispitanika u studiji. Hipervolemija je znatno češće bila zastupljena kod muškog nego kod ženskog pola. Pacijenti koji su pored hipertenzije imali pridruženi dijabetes značajno češće su bili u hipovolemiji u odnosu na pacijente bez dijabetesa. Iako je većina pacijenata u studiji imala hipervolemiju (skoro  $\frac{3}{4}$  u trećoj i četvrtoj deceniji i više od  $\frac{1}{2}$  u starijem životnom dobu), preko  $\frac{1}{4}$  pacijenata starijih od 50 godina bila je u hipovolemiji. Pored toga, više od 30% pacijenata ženskog pola imalo je hipovolemiju. Ova činjenica ukazuje na potrebu individualnog pristupa pri propisivanju lekova sa diuretskim efektom i prilagođavanje doze diuretika u skladu sa stanjem volemije svakog pojedinog pacijenta.

Mada su rezultati doktorske disertacije pokazali određene korelacije između hemodinamskih parametara utvrđenih impedansnom kardiografijom i životnog doba i pola,



hemodinamski status svakog individualnog pacijenta sa hipertenzijom nije mogao sa sigurnošću da se predvidi na osnovu životnog doba i pola. Više autora je na osnovu sprovedenih studija utvrdilo da iste vrednosti krvnog pritiska mogu u svojoj osnovi imati različite hemodinamske poremećaje. To ukazuje na potrebu individualnog terapijskog pristupa, odnosno „krojenju“ terapije prema hemodinamskom statusu svakog pojedinog pacijenta (Ferrario i sar., 2010, Viigimaa i sar., 2013, Taler 2014). Ferrario ističe da pored bolje i brže postignute kontrole krvnog pritiska, ovakav pristup smanjuje i cenu lečenja pacijenta. Viigimaa i sar. su pokazali da postoje značajne individualne razlike u hemodinamskom profilu pacijenata sa istim stepenom hipertenzije i da je poznavanje hemodinamskog statusa pacijenta dragoceno pri donošenju odluke o terapiji. Taler ističe potrebu primene bioimpedanse za identifikovanje hemodinamskog profila pacijenata posebno u slučajevima nekontrolisane hipertenzije pored primene 2 i više antihipertenzivna medikamenta.

U ovoj studiji u empirijskoj terapijskoj grupi, u kojoj je terapija ordinirana bez uvida u hemodinamski status pacijenta, najčešće je primenjena monoterapija, dvojna i trojna terapija ređe su primenjivane. To se dešavalo u slučaju prisustva više faktora rizika, većih vrednosti krvnog pritiska (stepen 2 hipertenzije) ili prisutnog subkliničkog oštećenja ciljnih organa. Prosečan broj primenjenih lekova po pacijentu u empirijskoj grupi iznosio je 1.3. Nedostatak podataka o hemodinamskom statusu bio je razlog za obazriviji pristup lečenju hipertenzije i donošenju odluke o primeni samo jednog medikamenta. Obzirom na samo jednu vizitu posle ordiniranja terapije (prema protokolu studije) izostala je tzv. „titracija leka“, odnosno korekcija doze pri monoterapiji i eventualno uvođenje drugog leka.

U hemodinamskoj grupi istraživač je imao uvid u hemodinamski status svakog pojedinog pacijenta. Uvid u hemodinamski status i apsolutnu vrednost parametara SVRI i LCWI omogućio je „krojenje“ terapije u skladu sa vrstom i stepenom hemodinamskog poremećaja. Ovo je imalo za rezultat češću primenu dvojne ili politerapije u hemodinamskoj grupi (prosečno 2.1 lek po pacijentu).

Efekti antihipertenzivne terapije bili su vrlo dobri u obe grupe – skoro sve prosečne vrednosti krvnog pritiska bile su ispod graničnih vrednosti za hipertenziju. Istovremeno je utvrđeno da je korišćenje hemodinamskih parametara povećalo efikasnost antihipertenzivne terapije, te su u hemodinamskoj grupi postignute značajno niže kontrolne vrednosti krvnog pritiska u odnosu na empirijsku grupu. Analiza promena srednjih vrednosti pritiska potvrdila je

jače ispoljen antihipertenzivni efekat u hemodinamskoj grupi, kako kod pritiska merenog u ordinaciji tako i onog utvrdeog amulatornim monitoringom. Na primenjenu terapiju, u obe grupe je došlo do normalizacije vazoaktivnog statusa i normalizacije volemije/inotropije. Ipak, u hemodinamskoj grupi efikasnijom terapijom postignute su značajno niže vrednosti hemodinamskih parametara SVRI i LCWI u odnosu na empirijsku grupu.

Više studija je pokazalo da terapija koja je primenjena na osnovu podataka impedansne kardiografije dovodi do znatno bolje i brže postignute kontrole arterijskog krvnog pritiska u poređenju sa standardnim metodama podešavanja terapije kod pacijenata sa rezistentnom ili refraktornom hipertenzijom.

Jedna od prvih studija obuhvatila je 104 pacijenta sa rezistentnom hipertenzijom koja je iznosila prosečno 171/89 mmHg i pored uzimanja 2 ili više antihipertenzivnih lekova (Taler i sar. 2002). Pacijenti su randomizovani u dve grupe: grupu koja je lečena u skladu sa nalazima impedansne kardiografije i grupu koja je lečena na standardni način. Tokom 3 meseca lečenja, uz povremeno modifikovanje terapije, antihipertenzivni efekat bio je mnogo jasnije ispoljen u hemodinamskoj grupi u odnosu na empirijsku grupu. Zadovoljavajuća kontrola krvnog pritiska (postignuta vrednost <140/90 mmHg) je bila češća za 70% u grupi lečenoj na osnovu nalaza impedansne kardiografije (56% prema 33%;  $p < 0.05$ ). U ovih pacijenata postignuto je veće sniženje sistemske vaskularne rezistencije i korišćena je intenzivnija diuretska terapija na osnovu utvrđene hipervolemije.

U studiji koja je uključila 164 pacijenta sa nekontrolisanom hipertenzijom tokom primene 1-3 antihipertenzivna leka, pacijenti su bili bez značajnijih pratećih oboljenja, sa prosečnim krvnim pritiskom 155/93 mmHg (Smith i sar., 2006). Posle tromesečne terapije, koja je modifikovana jedanput mesečno, pacijenti lečeni na osnovu nalaza impedansne kardiografije imali su veći procenat uspeha u postizanju ciljne vrednosti pritiska <140/90 mmHg (77% prema 57%;  $p < 0.01$ ) i niže vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na pacijente lečene na standardni način. Do sličnih zaključaka su došli Kresinski i sar. (2013) analizirajući rezultate lečenja 128 pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom. Pacijenti koji su primali terapiju na osnovu hemodinamskog statusa postigli su posle tromesečnog lečenja niže vrednosti krvnog pritiska merenog u ordinaciji i utvrđenog ambulatornim monitoringom u odnosu na pacijente lečene na osnovu kliničkih karakteristika.

## **E. Objavljeni i saopštteni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

*Marija Marjanovic, Vesna Stojanov, Ivan Marjanović, Gordana Vukcevic-Milosevic, Nenad Radivojevic, Dragan Matic. Age- and Gender-Related Differences in the Hemodynamic Status of Patients with Mild or Moderate Hypertension. International Journal of General Medicine 2022; 15: 6045-6053. M22 IF: 2.466*

## **F. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije)**

Doktorska disertacija „Individualni pristup terapiji arterijske hipertenzije putem impedansne kardiografije“ dr Marije Marjanović pružila je značajan doprinos savrenim naučnim saznanjima time što je pokazala da terapija arterijske hipertenzije zasnovana na hemodinamskim parametrima dobijenim impedansnom kardiografijom efikasnije smanjuje krvni pritisak u odnosu na terapiju baziranu na kliničkim karakteristikama pacijenta, odnosno važećim preporukama. Antihipertenzivni lekovi snižavaju krvni pritisak smanjenjem sistemske vaskularne rezistencije i/ili smanjenjem minutnoig volumena. Da bi se primenili lekovi koji će imati najpovoljniji efekat u normalizaciji povišenog krvnog pritiska, potrebno je utvrditi postojeće hemodinamske poremećaje kod svakog individualnog pacijenta, koji se ne mogu pouzdano predvideti na osnovu visine krvnog pritiska, životnog doba ili pola. Impedansna kardiografija je neinvazivna i lako izvodljiva metoda za određivanje hemodinamskog statusa pacijenta u ambulantnim uslovima. Ova studija je osmišljena da utvrdi da li dostupnost hemodinamskih podataka omogućava lekaru da efikasnije smanji krvni pritisak kod pacijenta. Prema rezultatima ove studije, koji su u skladu sa nalazima drugih autora, poznavanje hemodinamskog statusa pacijenta treba da bude putokaz za kliničara da odabere lek ili kombinaciju lekova od kojih se očekuje da imaju najbolji terapijski efekat u kontroli krvnog pritiska.

## **G. Predlog Komisije za ocenu završene doktorske disertacije**

Doktorska disertacija pod nazivom „**Individualni pristup terapiji arterijske hipertenzije putem impedansne kardiografije**“ kandidata dr Marije Marjanović po svom

sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima studije, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada. Na osnovu svega navedenog Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Marije Marjanović i odobri javnu odbranu.

U Beogradu, 15.12.2022.

**Mentor**

---

Prof. dr Vesna Stojanov

**Članovi Komisije**

---

Prof. dr Siniša Pavlović

---

Prof. dr Predrag Mitrović

---

Prof. dr Anđelka Ristić-Anđelkov