

**NAU NOG VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.05.2015. godine, broj 4600/14, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

”DOPRINOS DOBUTAMINSKE STRESS-EHOKARDIOGRAFIJE U
SELEKCIJI BOLESNIKA ZA RESINHRONIZACIONU TERAPIJU
SR ANE SLABOSTI“

kandidata mr dr Gabrijele Nik evi , zaposlene u Pejsmejker centru, Klini kog centra Srbije. Mentor je Prof. dr Goran Milašinovi , komentor je Prof. dr Ana or evi -Diki .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Siniša Pavlovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Vladan Vuk evi , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Danica Cvetkovi -Mati , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom ve u Medicnskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Gabrijele Nik evi napisana je na 119 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 34 tabele, 29 grafikona i jedna slika kao ilustracija teoretske osnove resihronizacije. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisana uloga implantabilnih elektronskih uređaja u terapiji bolesnika sa srčanom slabošću, posebno uređaja za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti (CRT). Navedeni su mehanizmi kojima resinhronizaciona terapija srčane slabosti dovodi do korekcije kontraktilne funkcije leve komore i do njenog reverznog remodelovanja. Takođe je ukazano na problem prethodne selekcije bolesnika za ovaj vid lečenja, zbog čega je uspeh kliničkog lečenja ovih bolesnika i dalje nedovoljan i kreće se oko 50-60%. Dat je dosadašnji pregled literature u vezi ovog načina lečenja, osnova za njegovo uvođenje u standardne protokole lečenja određene grupe bolesnika sa srčanom slabošću, kao i potencijalna obrazloženja i dalje velikog broja nonrispondera (bolesnika koji nisu pozitivno reagovali na lečenje).

Takođe je ukazano na ulogu mehaničke asinhronije u remodelovanju leve komore i opisane su metode za njeno utvrđivanje. Dat je pregled literature koji se bavi vezom između prethodno utvrđene mehaničke asinhronije leve komore i uspeha resinhronizacionog lečenja srčane slabosti.

Opisana je uloga dobutaminske stress-ehokardiografije u neinvazivnoj dijagnostici i praenju kardioloških bolesnika, i ukazano je na njen potencijalni značaj u boljoj selekciji bolesnika za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti.

Ciljevi rada su precizno definisani, i sastoje se u ispitivanju značajke o uvane kontraktilne rezerve miokarda određene dobutaminskom stressehokardiografijom kao i značajke funkcionalne asinhronije (promene mehaničke asinhronije nastale tokom stressehokardiografije sa dobutaminom) u boljoj selekciji bolesnika za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti. Ispitivan je i značaj pozicije elektrode za stimulaciju LK u odnosu na vijabilnost miokarda u regiji neposredne električne stimulacije. Stressehokardiografijom sa adenozinom ispitivana je uloga o uvane rezerve koronarnog protoka u predikciji oporavka ovih bolesnika lečenih resinhronizacionom terapijom.

U poglavlju **Matreijal i metode** za istraživanje koje je raeno u Pejsmejker centru Klini kog Centra Srbije (PMC KCS) definisana je ispitivana grupa bolesnika starosti između 18 i 75 god (njih ukupno 51). Ispitanici su prospektivno uključivani u istraživanje, u periodu od marta 2010. god do decembra 2011. god, sa preporučenim strogo definisanim kriterijumima za resinhronizacionu terapiju srčane slabosti sa ili bez potrebe za ugradnjom kardioverter defibrilatora (CRT-P ili CRT-D).

Istraživanje je provedeno uz odobrenje Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu uz primenu svih principa dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije.

Detaljno je opisana metodologija istraživanja koja se sastoji u kliničkom praenju i standardnim ehokardiografskim merenjima, uz procenu mehaničke asinhronije pulsnim tkivnim doplerom (PWTD), kao i kvalitativna procena mehaničke asinhronije utvrivanjem postojanja „apical rocking“ i „septal flash“ parametara. Merenja su raena u miru i stress-ehokardiografijom sa niskodoznim dobutaminom (20 mcg/kg/min), (DSE), uz istovremenu procenu vitalnosti miokarda (doza za procenu vitalnosti miokarda). Raena je i procena rezerve koronarnog protoka (CFR) stressehokardiografijom sa adenozinom (140 mcg/kg

tokom 2 min intravenski). Sva merenja i kliničke procene su rađena pre ugradnje CRT, a potom i na kontrolama nakon 6 i 12 meseci. Period praćenja bolesnika bio je 12 meseci.

Jasno je definisan pojam „rispondera“ (bolesnika koji su pozitivno reagovali na lečenje resinhronizacionom terapijom): to su oni bolesnici čiji je kvalitet života poboljšan za najmanje 1 NYHA klasu, poboljšan šesto-minutni test hodanjem (6MHW), a objektivnim ehokardiografskim merenjima utvrđeno smanjenje volumena leve komore na kraju sistole (ESV) za više ili jednako 15%, i porast ejskione frakcije (EF) za više od 5%. Ostali bolesnici koji nisu pozitivno odgovorili na ovaj vid lečenja označeni su kao „nonrisponderi“

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literature** sadrži spisak od 149 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da je uspeh resinhronizacione terapije (CRT), u našoj zemlji, u skladu sa rezultatima koji se postižu ovim načinom lečenja srčane slabosti u razvijenim evropskim zemljama.

Kada su ispitivani bolesnici podeljeni u grupe rispondera i nonrispondera, na osnovu parametara reverznog remodelovanja, klinički i hemodinamski parametri su se u grupi rispondera, otkrivajući, statistički značajno promenili tokom perioda praćenja, došlo je do značajne redukcije prosečnog volumena leve komore, end-diastolni (EDV), i end-sistolni volumen (ESV) i porasta ejskione frakcije leve komore (EF).

U ispitivanoj grupi bolesnika, nakon 12 meseci praenja, došlo je do značajne korekcije mehaničke asinhronije u odnosu na početni nalaz, i to one definisane kvalitativnim parametrima, kako mereni ehokardiografijom u miru, tako i tokom stress-ehokardiografije sa dobutaminom (DSE). "Apical rocking" (AR) je jedini parameter asinhronije koji je u potpunosti korigovan biventrikularnim pejsingom, i do kraja praenja (12 meseci) nije detektovan ni kod jednog bolesnika u posmatranoj grupi. Uestalost kvantitativnih parametara mehaničke asinhronije, inter- i intraventrikularna asinhronija, su se u posmatranoj grupi bolesnika smanjili tokom perioda praenja, ali to smanjenje nije bilo statistički značajno.

U grupi rispondera kvalitativni parametri mehaničke asinhronije značajno se koriguju već nakon 6 meseci praenja u odnosu na početni nalaz. Taj se trend održava i posle 12 meseci od ugradnje CRT, i to kako ehokardiografijom u miru, tako i tokom DSE. Ta razlika je visoko statistički značajna. Kvantitativni parametri mehaničke asinhronije takođe imaju trend smanjenja, ali statistički neznajnog.

U grupi nonrispondera tokom 6 meseci praenja dolazi do značajne korekcije markera kvalitativne asinhronije označenog kao "septal flash" tokom ehokardiografije u miru, ali se stress-ehokardiografijom sa dobutaminom razotkrilo i dalje postojanje tog markera asinhronije kod 20% bolesnika i nakon 6 meseci biventrikularnog pesinga. Dvanaest meseci biventrikularnog pejsinga u grupi nonrispondera dovodi do značajne korekcije ovog pokazatelja mehaničke asinhronije i ta korekcija se održava i tokom DSE. U ovoj grupi bolesnika ostali izmereni parametri asinhronije nisu korigovani tokom perioda praenja, mada je došlo do smanjenja prosečnih vrednosti kvalitativnih parametara asinhronije, ali bez statističke značajnosti.

U ovom istraživanju je kod svakog bolesnika raena procena kinetike 16 segmenata zidova leve komore, ehokardiografijom u miru i tokom DSE, sa ocenama od 1=normokinetičan do 4=diskinetičan, izražavao se indeks pokretljivosti zidova (Wall Motion Score Index WMSI) prema preporukama Evropskog i Američkog ehokardiografskog društva, koji je je raenat kao količnik ukupnog skora sa brojem

segmenata. Poređenjem WMSI u miru i tokom DSE, pre ugradnje CRT, između grupa rispondera i nonrispondera, dobijeno je da je WMSI i u miru, i tokom DSE, značajno bolji u grupi rispondera.

ROC analizom (receiver operating characteristic analysis) se dobija prediktivni značaj o uvane kontraktilne rezerve. Sa senzitivnošću od 83% i specifičnošću od 52% WMSI (razlika WMSI u miru i tokom DSE) definiše rispondere, sa "cut off" vrednošću od WMSI 0.28.

Ustanovljena je i značajna korelacija između WMSI pre ugradnje CRT i ejezione frakcije leve komore kao markera reverznog remodelovanja.

U ovom istraživanju je ustanovljena i uloga kvalitativnog markera asinhronije „apical rocking“ razotkrivenog tokom stress-ehokardiografije sa dobutaminom u predikciji rispondera tokom resinhronizacionog lečenja, koja je specifičnost (negativna prediktivna vrednost) 95%, a senzitivnost (pozitivna prediktivna vrednost) 36%

Takođe, multivarijantnom regresionom analizom, se „apical rocking“ tokom stress-ehokardiografije sa dobutaminom izdvojio kao nezavisni prediktor rispondera.

Koristeći ROC analizu CFR 1.79 izmeren pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejкера definiše rispondere sa senzitivnošću od 82% i specifičnošću od 78%

CFR pre ugradnje CRT takođe značajno korelira sa smanjenjem endsistolnog volumena (ESV) nakon 12 meseci praćenja, markerom reverznog remodelovanja leve komore.

Prema univarijantnoj regresionoj analizi najznačajniji prediktori rispondera su tip CMP (ishemijska ili nesihemijska dilatativna), prisustvo LBBB, WMSI u miru i tokom DSE, „apical rocking“ u miru i tokom DSE, „septal flash“ tokom DSE, delta varijacija WMSI mir-stres 0.20 i CFR pre ugradnje.

Multivarijantnom regresionom analizom su se kao nezavisni prediktori izdvojili „apical rocking“ tokom DSE i CFR pre ugradnje CRT.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Brojne kliničke studije resinkronizacione terapije srčane slabosti su nedvosmisleno dokazale poboljšanje funkcionalnog statusa, morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika. Godine 2001. CRT je ušao u Evropske i Američke preporuke za terapiju srčane slabosti bolesnika sa NYHA klasom III i IV, LVEF $\leq 35\%$, i QRS-om veće od 120 ms. (Dickstein K. i sarad. 2008. i 2010.g.)

Procenat rispondera, bolesnika sa pozitivnim kliničkim odgovorom na CRT, je u većini kliničkih studija oko 60-75%, (Yu CM. i sarad. 2004.g.) mada neki autori ukazuju da, kada se za pozitivan klinički odgovor uzmu objektivni parametri kao što je reverzno remodelovanje komora, taj broj dodatno opada na 50%. (Gasparini M. i sarad. 2003.g.)

U ovom istraživanju, nakon 12 meseci praćenja, u posmatranoj grupi bolesnika bilo je 58,8% rispondera i 41,2% nonrispondera. Umrlo je 15,7% bolesnika. Uspeh CRT lečenja u našoj zemlji je u skladu sa rezultatima koji se postižu ovim načinom lečenja srčane slabosti u razvijenim evropskim zemljama.

Pokazano je, da prisustvo oduvane kontraktilne rezerve miokarda ustanovljene strešokardiografijom sa niskodoznim dobutaminom (DSE), predstavlja značajnu prognostičku informaciju za bolesnike sa kardiomiopatijom, kako ishemijske tako i neishemijske etiologije. (Chaudhry FA i saradnici 1999.g.)

Među prvima su primenu DSE u predikciji rispondera na CRT ispitivali Da Costa i saradnici 2006.g. Oni su ustanovili, da je oduvana kontraktilna rezerva (CR) nezavistan prediktor oporavka ovih bolesnika, odnosno redukcije morbiditeta i mortaliteta tokom perioda praćenja.

U većini studija kao marker oduvane kontraktilne rezerve označen je EF (varijacija mir-stres), i ispitivana je uloga ovog markera u predikciji rispondera. "Cut-off" vrednost u ovim studijama kretala se između EF 7.5-8%. (Ramahi TM i sarad. 2001.; Ypenburg C. I sarad. 2007.)

U ovom istraživanju varijacija EF mir-stres (EF) nije bila statistički značajno različita između grupa respondera i nonrespondera. Nije dokazano da je porast EF $> 7.5\%$ (označen kao “cut off” vrednost u gore navedenim studijama) tokom DSE prediktor reverznog remodelovanja LV primenom CRT lečenja srčane slabosti.

LODO-CRT studija, čiji su rezultati objavljeni 2012.god, je testirala uticaj ouvane kontraktilne rezerve leve komore (CR) tokom stres-ehokardiografije sa niskodoznim dobutaminom (DSE) na uspeh CRT lečenja. Kao marker ouvane CR označen je porast EF tokom DSE testiranja (EF) za 5 apsolutnih jedinica. Predikivna vrednost ouvane CR je pokazala 99% specifičnosti i 87% senzitivnosti. Time su opravdali pretpostavku da je određena „količina“ ouvanog miokarda neophodna za oporavak LV nakon CRT.

Moguće je da prediktivna vrednost EF tokom DSE u ovom istraživanju nije dokazana zbog nedovoljne veličine testiranog uzorka bolesnika, ali predstavlja dobar i jasan osnov za buduća istraživanja.

Pod pretpostavkom da je glavni terapijski mehanizam CRT korekcija asinhronih mehanika kontrakcije, brojne neinvazivne tehnike su istraživane da bi se detektovala i kvantifikovala mehanika asinhronija u predikciji odgovora na resinhronizacionu terapiju srčane slabosti. Mnogi ehokardiografski parametri asinhronije su u primeni, ali nedostaje velika prospektivna klinička studija koja bi opravdala njihovu kliničku primenu. Multicentrična CRT studija, poznatija kao PROSPECT studija (Chung ES i sarad. 2008.g), pokazala je da 12 ehokardiografskih parametara asinhronije (konvencionalnih i i onih merenih tkivnim doplerom-TDI), nisu imali dovoljno prediktivne moći da zamene dosadašnji rutinski kriterijum, a to je širina QRS kompleksa. Ograničenja konvencionalnih i TDI metoda dovela su do razvoja novih ehokardiografskih tehnika radi bolje selekcije bolesnika za CRT.

U post-PROSPECT eri provedene su mnoge studije sa ciljem da se ispita vrednost mehanika asinhronije u predikciji uspeha CRT. Većina primenjenih tehnika merenja asinhronije bazirana je na vremenskom kašnjenju mehanike u odnosu na električnu stimulaciju miokarda (“time to peak” ili “time to onset” metod).

Alternativne metode koriste ehokardiografiju da utvrdi prisustvo, težinu i /ili distribuciju disfunkcionalnog miokarda uzrokovanog asinhronom elektri nom aktivacijom. Najlakši i najrasprostranjeniji metod je prepoznavanje i utvr ivanje postojanja karakteristi nih abnormalnosti u pokretima LV udruženih sa LBBB distribucijom elektri nog impulsa, a to su “septal flash” (SF) i “apickal rocking” (AR) poznat i kao “apickal transversal motion” (ATM). U tim studijama je tako e ustanovljen limitiran prediktivni zna aj merenja asinhronije “time to peak” ili “time to onset” metodom. (Parsai C i sarad. 2009.g., Tanaka H, i sarad. 2009.g, soliman OI i sarad. 2007.g.)

U ovom istraživanju su pra eni kvalitativni i kvantitativni marker mehane asinhronije u predikciji rispondera na CRT. Pore enjem grupa rispondera i nonrispondera, dobijeno je da je samo “apickal rocking” (AR), kao marker mehane asinhronije, inicijalno bio zna ajno eš i u grupi rispondera. Drugi posmatrani markeri asinhronije, mereni u miru, nisu se po u estalosti zna ajno razlikovali izme u ove dve grupe bolesnika. Ovi rezultati su u potpunosti u skladu sa objavljenim rezultatima drugih studija. U studiji Tournoux F. i saradnika 2012.g ispitivano je 40 bolesnika sa standardnim kriterijumima za CRT. Prisustvo AR kod više od 31% bolesnika imalo je 95% senzitivnosti i 80% specifi nosti u predikciji rispondera.

Da Costa i saradnici 2006.g su u svojoj studiji na 67 bolesnika dokazali zna aj interventrikularne asinhronije kao nezavisnog prediktora rispondera. Ve ina ostalih studija nisu pokazale konzistentne rezultate kada su kao marker asinhronije ozna ena kvantitativna merenja.

U poslednjih nekoliko godina se došlo do saznanja da utvr ivanje mehane asinhronije u miru možda nije adekvatno, niti dovoljno, kod bolesnika sa sr anom slaboš u. U nekoliko pilot studija se pokazalo da fizi kom aktivnoš u (stresom) uzrokovana asinhronija kod ovih bolesnika dovodi do pove anja mitralne regurgitacije, pogoršanja simptoma SI i smanjuje toleranciju napora. Ove studije su ispitivale uticaj fizi ke aktivnosti na mehane asinhroniju LV, uglavnom koriste i TDI ehokardiografske tehnike. Ustanovljene su velike varijacije dinami ke asinhronije. (Lafitte S. i sarad. 2006.; Izumo

M. i sarad. 2009.) Mali je broj studija, uglavnom pojedina nih centara, na manjem uzorku bolesnika, koje su se bavile ulogom dinami ke funkcionalne asinhronije u predikciji odgovora na resinhronizaciono le enje sr ane slabosti. (lafitte S. I sarad. 2006.; Rocchi G. i sarad. 2009.)

Parsai i saradnicu (2009.g.) su u studiji sa niskodoznom dobutaminskom stress ehokardiografijom pokazali da je rani presistolni pokret septuma, ozna en kao „septal flash” (SF) dobar marker mehani ke asinhronije, i da su svi bolesnici kod kojih je registrovan, bili volumetrijski risponderi na CRT.

U ovom istraživanju, pore enjem parametara mehani ke asinhronije tokom DSE izme u grupa rispondera i nonrispondera dobijeno je da je zna ajno ve a u ustalost kvalitativnih obeležja asinhronije, AR i SF, u grupi rispondera. Kada parametre mehani ke asinhronije, kvantitativne i kvalitativne, izmerene tokom ehokardiografije u miru i tokom DSE, poredimo unutar grupa rispondera i non rispondera, dobijeno je da su kvalitativni marker asinhronije AR i SF, u grupi rispondera, zna ajno eš i tokom DSE testiranja. Upotrebom tablica kontigencije izra unalo se da je senzitivnost ARdob (pozitivna prediktivna vrednost) 36%, a specifi nost (negativna prediktivna vrednost) 95%, u predikciji rispondera.

Tako e, multivarijantnom regresionom analizom se „apickal rocking“ tokom DSE (ARdob), izdvojio kao nezavisni prediktor rispondera..

Prisustvo vijabilnog miokarda može da ima zna ajnu ulogu u uspehu resinhronizacionog le enja sr ane slabosti. Nedostatak kontraktilne rezerve tokom niskodoznog dobutaminskog stresehokardiografskog testiranja može da ukazuje na malu verovatno u oporavka kontraktilne funkcije LV uprkos CRT.

U ovom istraživanju, izra unavao se indeks pokretljivosti zidova (Wall Motion Score Index WMSI) prema preporukama Evropskog i Ameri kog ehokardiografskog društva, koji je je ra unat kao koli nik ukupnog skora sa brojem segmenata. O uvanom CR se smatrala delta varijacija (mir-stres) WMSI 0.20. WMSI je u malom broju objavljenih studija

označava kao marker oduvane kontraktilne rezerve, i vrednost WMSI 0.20 smatrana je parametrom oduvane CR (testovi vijabilnosti). Dokazan je značaj prisustva vijabilnog miokarda, ali vrednost ovog parametra u predikciji rispondera na CRT, senzitivnost i specifičnost metode, kao i granicne vrednosti, nisu do sada opisivane.

Poređenjem WMSI u miru, pre ugradnje CRT, između grupa rispondera i nonrispondera, dobijeno je da je WMSI mir značajno bolji u grupi rispondera. Takođe je značajna razlika WMSI u ove dve grupe tokom DSE, u grupi rispondera je značajno bolji.

Kada je kao marker oduvane CR označen WMSI 0.20, u ovom istraživanju, poređenjem između grupa rispondera i nonrispondera, dobija se statistički značajno veća zastupljenost ovog indeksa u grupi rispondera. Ovi rezultati ukazuju na potencijalni značaj oduvane kontraktilne rezerve i prisustva vijabilnog miokarda u predikciji uspeha resinhronizacionog lečenja srčane slabosti i potpuno su u skladu sa do sada objavljenim studijama koje su ispitivale taj značaj. (Ciampi Q. i sarad. 2009.)

Poznato je da, kod bolesnika sa kardiomiopatijom (CMP), abnormalna rezerva koronarnog protoka (CFR), izmerena Dopler ehokardiografijom, ima prognostički značaj u predikciji daljeg remodelovanja leve komore, pogoršanja srčane slabosti i smrtnog ishoda. (Rigo F. i sarad. 2006; 2007.; Neglia D. i sarad. 2002.) U ovom istraživanju CFR je meren neinvazivno, transtoraksnom Dopler ehokardiografijom sa adenozinom, pre ugradnje CRT, sa pretpostavkom da bi bolesnici sa oduvanom rezervom koronarnog protoka mogli pozitivno da reaguju na ovaj vid lečenja. Do sada slično istraživanje nije rađeno.

Ovo istraživanje ukazuje da kod bolesnika sa CMP, oduvan CFR može da predvidi pozitivan odgovor i oporavak LV nakon CRT. Koristeći ROC analizu (receiver operating characteristic analysis) CFR 1.79 izmeren pre ugradnje resinhronizacionog pejsmejkeera definiše rispondere sa senzitivnošću od 82% i specifičnošću u 78%. CFR pre ugradnje CRT takođe značajno korelira, u ovom istraživanju, sa smanjenjem ESV nakon 12 meseci praćenja, markerom reverznog remodelovanja leve komore.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. Prognostic role of coronary flow reserve for left ventricular functional improvement after cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy

Djordjevic Dikic A., **Nikcevic G.**, Raspopovic S., Jovanovic V., Tesic M., Beleslin B., Stepanovic J., Giga V., Milasinovic G., European Heart Journal – Cardiovascular Imaging; 2014 Dec;15(12):1344-9

E) Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)

Doktorska disertacija “Doprinos dobutaminske stress-ehokardiografije u selekciji bolesnika za resinhronizacionu terapiju sr ane slabosti“ dr Gabrijele Nik evi predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju mehanizama kojima resinhronizaciona terapija sr ane slabosti koriguje oslabljenu kontraktilnu funkciju leve komore, kao i onih mehanizama koji do te disfunkcije dovode. Rezultati ove disertacije mogu doprineti, uvo enju stresehokardiografije sa niskodoznim dobutaminom, neinvazivne metode, primenljive u ve ini ehokardiografskih laboratorija, u rutinsku primenu pri selekciji bolesnika za resinhronizacionu terapiju sr ane slabosti, pre svega razotkrivanjem kvalitativnih parametara mehani ke asinhronije, koji su jednostavni za detekciju, a mogu e ih je i kvantitativno izraziti. Tako e se pokazalo da prisustvo kontraktilne rezerve miokarda leve komore predstavlja zna ajan fiziološki preduslov za njen funkcionalni oporavak na primenjeno le enje.

Po prvi put u ovoj nau noj oblasti, ovo istraživanje je pokazalo da, i kad je najbolje raspoloživo le enje sr ane slabosti u potpunosti primenjeno (medikamentno i CRT), bolesnici sa teško kompromitovanom rezervom koronarnog protoka, CFR 1.79, nemaju zna ajan funkcionalni oporavak leve komore. Time i ova dijagnostička metoda može doprineti boljoj selekciji bolesnika za resinhronizaciono le enje sr ane slabosti.

Ova doktorska disertacija je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo

izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naukom u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr. Gabrijele Nikčević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 01.06.2015.

Članovi Komisije:

Prof. dr Siniša Pavlović

Doc. dr Vladan Vukčević

Prof. dr Danica Cvetković Matić

Mentor:

Prof. dr Goran Milašinović

Komentor:

Prof. dr Borivoje Dikić
