

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

SAŠA M. KAČAR

**HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA
MIOKARDA U AKUTNOM
KORONARNOM SINDROMU**

DOKTORSKA DISERTACIJA

BEOGRAD, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Saša M. Kačar

**SURGICAL MYOCARDIAL
REVASCULARIZATION IN ACUTE
CORONARY SYNDROME**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR:

dr sci. med. Aleksandar Mikić, kardiohirurg, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

ČLANOVI KOMISIJE:

1. dr sci. med. Miloš Velinović, kardiohirurg, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
2. dr sci med. Branko Beleslin, kardiolog, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu,
3. dr sci. med. Aleksandar Redžek, kardiohirurg, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU

Rezime

Uvod: Akutni koronarni sindrom (ACS) je dramatična manifestacija ishemijske, koronarne, bolesti srca u čijoj osnovi se nalazi naglo nastalo smanjenje ili prekid dotoka krvi određenim delovima srčanog mišića. U osnovi lečenja ACS je dvojna antitrombocitna terapija. S obzirom na činjenicu da oko 10% pacijenata sa ACS zahteva hirurško lečenje tokom inicijalne hospitalizacije, ovakva terapija predstavlja opasnost zbog moguće pojave povećanog postoperativnog krvarenja i povećane potrebe za transfuzijama krvi, koje dovode do povećane učestalosti postoperativnih komplikacija i potencijalno uslovljavaju povećan mortalitet.

Ciljevi istraživanja su bili da se ispita da li je učestalost komplikacija hirurškog lečenja veća kod bolesnika koji su hitno operisani unutar pet dana od davanja poslednje doze klopidogeta, od učestalosti komplikacija kod pacijenata koji su operisani u istoj hospitalizaciji kada je rađena koronarografija, ali nakon više od pet dana od poslednje doze klopidogeta, zatim da se utvrdi da li oni više krvare, da li je količina transfuzija derivata krvi veća kod tih bolesnika kao i da se utvrdi da li je trajanje ukupne hospitalizacije i trajanje boravka u intenzivnoj nezi veće kod bolesnika koji su operisani unutar pet dana od davanja poslednje doze klopidogeta.

Materijal i metod: Ovo istraživanje je osmišljeno kao kohortna studija. Obuhvaćeno je 180 bolesnika operisanih u periodu od aprila 2008 godine do decembra 2016 godine. Ispitivanoj populaciji su činili bolesnici sa ACS, odnosno oni koji su zbog ACS primljeni na kliniku i koji su, nakon urađene koronarografije operisani u istoj hospitalizaciji od strane jednog hirurškog tima. U prvoj (studijskoj grupi), bilo je 94 pacijenta (oni koji su operisani od prvog do četvrtog dana nakon dobijanja poslednje doze klopidogeta, odnosno nakon koronarografije), dok je u drugoj grupi bilo 86 pacijenata (oni kojima je poslednja doza klopidogeta data pre više od 4 dana). Statistička analiza je urađena korišćenjem statističkog programa SPSS (SPSS for Windows, release 24.0, SPSS, Chicago, IL).

Rezultati studije: Nije bilo mortaliteta u obe grupe. Bolesnici iz Grupe 1 više su krvarili (veća im je bila postoperativna drenaža) i njima je data veća količina eritrocita i drugih derivata krvi, mada je broj reintervencija zbog krvarenja bio isti u obe grupe. U multivarijantnoj analizi kao najznacajni prediktori potrebe za transfuzijom identifikovani su starost pacijenta ($p=0.039$), trajanje ECC ($p=0.004$) i visok Hasbleed skor ($p=0.001$), a kao najznacajni prediktori komplikacija identifikovani su starost pacijenta ($p=0.006$) i Euroskor ($p=0.001$)

Zaključak: Rana hirurška revaskularizacija srčanog mišića uz korišćenje kardiopulmonalnog bajpasa je efikasan i bezbedan način lečenja bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez obzira na uzimanje dvojne antitrombocitne terapije. Pri odluci o lečenju bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom je neophodan individualan pristup svakom pacijentu uz učestvovanje tima radi donošenja konzilijarne odluke o vremenu vršenja hirurške revaskularizacije.

Ključne reči: Akutni koronarni sindrom, CABG, Antitrombocitna terapija Krvarenje, Transfuzija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiohirurgija

SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Summary

Introduction: Acute coronary syndrome (ACS) is a dramatic manifestation of ischemic heart disease. The cause of ACS is a sudden reduction, or interruption of the blood supply to certain parts of the heart muscle. Antithrombotic therapy is the base of the ACS treatment (i.e. double antithrombotic therapy: aspirin + clopidogrel or ticagrelor). The fact is that approximately 10% of patients with ACS require surgical treatment during initial hospitalization, but in those patients such therapy poses a risk for postoperative bleeding and increased need for blood transfusions leading to increased incidence of postoperative complications and potentially conditioning increased mortality.

The aims of the study: was to examine whether the incidence of complications of surgical treatment was higher in the group of patients who were urgently operated within five days of giving the last dose of clopidogrel, than in patients who were operated in the same hospitalization when coronarography was performed, but after more than five days after clopidogrel discontinuation, then to determine whether patients had more bleeding, as well as whether the amount of transfusions of erythrocytes, platelets and other blood derivatives is higher and to determine whether the duration of total hospitalization as well as the duration of stay in intensive care is greater in patients who are operated within five days after clopidogrel discontinuation.

Material and Method: This research is designed as a cohort study. 180 patients were operated in the period from April 2008 to December 2016. The population surveyed were patients with ACS (those who, due to ACS, were admitted to the clinic) and who were, after the performed coronarography, operated during the same hospitalization by the same surgical team. In the first (study group), there were 94 patients (those who were operated from the first to the fourth day after receiving the last dose of clopidogrel), while in the second group there were 86 patients (those who received the last dose of clopidogrel more than 4 days). The statistical analysis was

done using the statistical program SPSS (SPSS for Windows, release 24.0, SPSS, Chicago, IL).

Study Results: There were no mortality in both groups. Patients from first (study group), were bleeding more (higher postoperative drainage), and they received a higher amount of transfused erythrocytes and others blood derivatives, although the number of reexplorations due to bleeding was the same in both groups. In the multivariate analysis, as an important predictor for postoperative transfusion the age of the patient ($p = 0.039$), the ECC duration ($p = 0.004$) and the high Hasbleed score ($p = 0.001$) were identified as the most important predictors.

Conclusion: Early surgical myocardial revascularization using cardiopulmonary bypass is an effective and safe way of treating patients with acute coronary syndrome regardless of double antithrombotic therapy taking. When deciding about the treatment of patients with acute coronary syndrome, individual access to each patient is necessary with the participation of the heart team in order to make a decision for surgical revascularization timing

Key words: Acute coronary syndrome, CABG, Antiplatelet therapy, Bleeding, Transfusion

Scientific area: Medicine

Specific scientific field: Cardiology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. AKUTNI KORONARNI SINDROM	1
1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA I PRIRODAN TOK BOLESTI	2
1.1.2. PATOFIZIOLOGIJA	3
1.1.3. DIJAGNOZA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA	3
1.1.3.1. KLINIČKA PREZENTACIJA	3
1.1.3.2. FIZIKALNI PREGLED	4
1.1.3.3. ELEKTROKARDIOGRAM	4
1.1.3.4. BIOMARKERI	5
1.1.3.5. NEINVAZIVNA DIJAGNOSTIČKA ISPITIVANJA	6
1.1.3.6. INVAZIVNA DIJAGNOSTIČKA ISPITIVANJA	7
1.1.4. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ACS	7
1.1.5. PROGNOZA	8
1.1.5.1. KLINIČKA PROCENA RIZIKA	9
1.1.5.2. ELEKTROKARDIOGRAMSKI POKAZATELJI	9
1.1.5.3. BIOMARKERI	10
1.1.5.4. SKORIRANJE RIZIKA	11
1.1.6. TRETMAN AKUTNO KORONARNOG SINDROMA	13
1.1.6.1. MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA	13
1.1.6.2. KORONARNA REVASKULARIZACIJA	23
1.1.7. STRATEGIJA LEČENJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA	28
1.1.7.1. INVAZIVNA STRATEGIJA	28
1.1.7.2. KONZERVATIVNA STRATEGIJA	30
1.2. HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA	30
1.2.1. KORONARNA HIRURGIJA (CABG)	30
1.2.2. HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA U ACS	32
1.2.2.1. PREPORUKE ZA HITAN CABG U AC	32
1.2.2.2. PREPORUKE ZA CABG NAKON NEUSPELE PCI	34
1.2.2.3. PREPORUKE ZA PREOPERATIVNU ANTITROMBOCITNU TERAPIJU	34
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	36
3. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA	37

4. REZULTATI	42
4.1. POREĐENJE GRUPE 1 SA GRUPOM 2	43
4.2. PREDIKTORI ZA DOBIJANJE TRANSFUZIJE.....	53
4.3. PREDIKTORI POJAVE KOMPLIKACIJA.....	59
5. DISKUSIJA	66
6. ZAKLJUČCI	92
7. LITERATURA	93

1. UVOD

Kardiovaskularne bolesti su trenutno vodeći uzrok smrti u industrijalizovanim zemljama. Od svih kardiovaskularnih bolesti, ishemijska koronarna bolest je najčešća i praćena je najvećom stopom morbiditeta i mortaliteta. U našoj zemlji ima najveći udeo u ukupnom mortalitetu stanovništva i prema poslednjim podacima iznosi 57% ukupnog mortaliteta. [1] Ona se može manifestovati kao ishemija bez simptoma (tzv. *silent ischaemia*), stabilna angina pektoris, nestabilna angina (UA), miokardni infarkt (MI), srčana slabost (HF), i naprasna smrt.

Lečenje koronarne bolesti je u poslednjih nekoliko decenija značajno napredovalo i pretrpelo značajne izmene, razvojem tehnika perkutanih intervencija, primenom novih medikamenata - od kojih je najznačajnija antitrombocitna terapija, kao i razvojem i napretkom koronarne hirurgije.

1.1. AKUTNI KORONARNI SINDROM

Akutni koronarni sindrom (ACS) je skup znakova i simptoma koji nastaju kao posledica smanjenog protoka krvi kroz koronarne arterije u tolikoj meri da to dovodi do značajne ishemije srčanog mišića. Osnovni simptom je bol u grudima koji nastaje u miru ili pri minimalnom naporu za razliku od stabilne angine pektoris gde bol nastaje pri naporu i prestaje u miru.

U ukupnom broju hospitalizacija nastalih zbog akutnih stanja u medicini, značajno mesto zauzimaju bolesnici sa bolom u grudima. Postaviti dijagnozu ACS nije uvek jednostavno, naročito kod onih bolesnika koji nemaju jasne simptome ili elektrokardiografske promene. Uprkos modernoj terapiji, stopa smrtnosti, miokardni infarkt i broj rehospitalizacija pacijenata sa ACS je i dalje veliki.

Poznato je da je ACS sa svojim različitim kliničkim prezentacijama veoma čest patofiziološki supstrat. Ruptura ili erozija aterosklerotskog plaka sa različitim stepenom tromboze ili distalne embolizacije rezultira u smanjenoj perfuziji srčanog mišića kod većine bolesnika sa ACS. Pošto takvo stanje aterotrombotske bolesti može da ugrozi život, razvijeni su kriterijumi za stratifikaciju rizika koji dozvoljavaju kliničaru da napravi brzu

odluku o medikamentoznom tretmanu, kao i o daljoj strategiji koronarne revaskularizacije za svakog individualnog bolesnika. Vodeći simptom koji inicira dijagnostičku i terapijsku kaskadu je bol u grudima, ali se klasifikacija pacijenata vrši na osnovu elektrokardiograma (ECG). Na osnovu toga postoji podjela na dve kategorije bolesnika:

a. pacijenti sa akutnim bolom u grudima i perzistentnom (preko 20 minuta) elevacijom ST segmenta. Taj entitet se naziva koronarni sindrom sa ST elevacijom (STE-ACS) i uglavnom ukazuje na akutnu totalnu okluziju koronarne arterije. Većina takvih pacijenata će razviti miokardni infarkt sa ST elevacijom (STEMI). Terapeutski cilj je da se postigne brza, kompletna i stabilna reperfuzija primarnom angioplastikom ili fibrinolitičkom terapijom.

b. pacijenti sa akutnim bolom u grudima, ali bez perzistentne elevacije ST segmenta. Takvi pacijenti obično imaju perzistentnu ili prolaznu ST depresiju ili inverziju T talasa, ravne T talase, pseudonormalizovane T talase, ili uopšte nemaju ST promena na ECG na prijemu. Inicijalna strategija kod takvih pacijenata je usmerena ka smanjenju ishemije i simptoma, ka praćenju pacijenta serijskim ECG pregledima, ponavljanim određivanjima markera miokardne nekroze. Pri prijemu, radna dijagnoza akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije (NSTEMI) se merenjem troponina dalje kvalifikuje ili kao miokardni infarkt bez ST elevacije (NSTEMI) ili kao nestabilna angina (UA). Kod izvesnog broja bolesnika, koronarna bolest se može isključiti.

1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA I PRIRODAN TOK BOLESTI

U ovom momentu, podaci iz registra pokazuju da je NSTEMI mnogo češći nego STE-ACS. Godišnja incidenca je oko 3 bolesnika na 1000 stanovnika, ali ona značajno varira između različitih zemalja. Hospitalna smrtnost je veća kod pacijenata sa STEMI nego kod pacijenata sa NSTEMI (7% prema 3-5%), ali šestomesečni mortaliteti su veoma slični (12% i 13%). Dugoročno praćenje je pokazalo da je stopa smrtnosti čak i veća kod pacijenata sa NSTEMI (u interval od 4 godine razlike se udvostručuje). [2] Takve epidemiološke opservacije nam ukazuju da strategije lečenja NSTEMI moraju biti usmerene ne samo na akutnu fazu bolesti, već i na dugoročni tretman.

1.1.2. PATOFIZIOLOGIJA

ACS predstavlja životno ugrožavajuću manifestaciju ateroskleroze. Obično se radi o ubrzanoj akutnoj trombozi indukovanoj rupturom ili erozijom aterosklerotskog koronarnog plaka - sa ili bez udružene vazokonstrikcije, što uslovljava naglu i kritičnu redukciju protoka krvi kroz miokard. Otkriveno je da je u kompleksnom procesu disrupcije plaka inflamacija ključni patofiziološki element. U retkim slučajevima, ACS može imati neaterosklerotsku etiologiju kao što je arteritis, trauma, disekcija, tromboembolizam, kongenitalne anomalije, upotreba kokaina ili komplikacije srčane kateterizacije. Ključni patofiziološki koncepti kao što su vulnerabilni plak, koronarna tromboza, vulnerabilni pacijent, endotelijalna disfunkcija, ubrzana aterotromboza, sekundarni mehanizmi nastanka NSTEMI-ACS i miokardna povreda, moraju se pravilno razumeju i pravilno protumačiti da bi se primenila adekvatna terapijska strategija. Lezije koje uslovljavaju ACS su različite: često angiografski mogu biti male, karakterisane fibroateromom sa tankom membranom, ali mogu biti i velike sa veoma suženim lumenom arterije.

1.1.3. DIJAGNOZA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

1.1.3.1. KLINIČKA PREZENTACIJA

Klinička prezentacija ACS odlikuje se prisustvom različitih simptoma. Uglavnom možemo razlikovati nekoliko kliničkih prezentacija:

- a) prolongirani anginozni bol u miru,
- b) novi nastanak angina,
- c) skorašnja destabilizacija prethodno stabilne angine,
- d) angina nakon MI.

Prolongirani bol se viđa u preko 80% pacijenata, dok se novonastala ili pojačana angina konstatuje u preostalih 20%. [3]

Tipična klinička manifestacija ACS je retrosternalni pritisak ili osećaj težine u grudima koji zrači u levo rame, vrat ili vilicu, koji može biti povremen (intermitentan – obično traje nekoliko minuta) ili stalan (perzistentan). Te tegobe mogu biti udružene sa preznojavanjem, mukom, abdominalnim bolom, nedostatkom vazduha i sinkopom.

Međutim, atipične manifestacije su takođe česte (epigastrični bol i nelagodnost, dispepsija, osećaj probadanja u grudima, pleuritični bol ili pojačanje dispneje). Takve atipične manifestacije su češće kod starijih pacijenata (preko 75 godina), kod žena, kao i kod pacijenata sa dijabetesom, hroničnom bubrežnom slabošću ili demencijom. Odsustvo bola u grudima može dovesti do neprepoznavanja bolesti i do neadekvatnog tretmana. Dijagnostički izazov je veliki i u slučajevima u kojima su su ECG promene minimalne ili ih nema, baš kao i kada su ECG promene izražene, ali su one posledica drugih stanja kao što su hipertrofija leve komore ili poremećaji sprovođenja impulsa. [4]

1.1.3.2. FIZIKALNI PREGLED

Najčešće je fizikalni nalaz uredan. Znaci srčane slabosti ili hemodinamske nestabilnosti ukazuju na neophodnost ubrzanja dijagnostike i tretmana. Važan cilj fizikalnog pregleda je isključivanje nesrčanih uzroka bola u grudima i neishemijskih srčanih oboljenja (plućna embolija, aortna disekcija, perikarditis, oboljenje srčanih zalistaka) ili potencijalnih ekstrakardijalnih uzroka kao što je akutno plućno oboljenje (pneumotoraks, pneumonija ili efuzija pleure). Neophodno je obratiti pažnju na razliku u izmerenim pritiscima na obe ruke, srčane šumove, palpatorni bol, abdominalne tumefakcije i druge nalaze koji bi nas mogli usmeriti na postojanje stanja koja nisu ACS. Drugi znaci, kao što su bledilo, povećano znojenje, tremor i sl - mogu nas usmeriti na stanja koja mogu biti precipitirajući faktori nastanka ACS, poput anemije i tireotoksikoze.

1.1.3.3. ELEKTROKARDIOGRAM

Klasičan dvanaestokanalni ECG u miru je prvo dijagnostičko oruđe u postavljanju dijagnoze kod svih pacijenata sa sumnjom na postojanje ACS. Karakteristične ECG promene NSTEMI-ACS su depresija ST segmenta ili prolazna elevacija ST segmenta i/ili promene T talasa. Prisustvo ST elevacije koja traje preko 20 minuta ukazuje na STEMI, što mora biti praćeno drugačijim tretmanom. Ukoliko je inicijalni ECG normalan ili nekonkluzivan, neophodno je ponavljati ECG ukoliko se kod pacijenta razvijaju simptomi, a to je naročito bitno kod pacijenata sa hipertrofijom leve komore ili prethodnim infarktom miokarda. Potpuno normalan ECG ne može isključiti NSTEMI-ACS; naime, ishemija teritorije cirkumfleksne arterije ili izolovana ishemija desne komore često ne može biti

viđena klasičnim dvanaestokanalnim EKG-om, ali može biti detektovana u odvodima V7-9 i V3R i V4R.

1.1.3.4. BIOMARKERI

Srčani troponin igra centralnu ulogu u postavljanju dijagnoze i određivanju rizika, i čini mogućim razlikovanje između NSTEMI i UA. Troponini su mnogo specifičniji i senzitivniji od drugih srčanih enzima kao što su kreatin kinaza (CK) sa izoenzimom MB (CK-MB) i mioglobin. Elevacija srčanih troponina odražava miokardnu ćelijsku nekrozu koja u ACS može nastati zbog distalne embolizacije trombima bogatim trombocitima iz mesta ruptуре erodiranog plaka. Takođe, troponin može biti surogat-marker aktivnog formiranja tromba. U slučajevima miokardne ishemije (bol u grudima, ECG promene ili novonastale promene motiliteta miokarda), elevacija troponina govori da se radi o MI. [4,5,6,7]

Kod pacijenata sa MI, inicijalni rast troponina nastaje unutar 4 sata nakon pojave simptoma. Troponini mogu ostati elevirani i do 2 nedelje zbog proteolize kontraktilnog aparata. U slučajevima NSTEMI-ACS, manji porast troponina obično nestaje nakon 48 – 72 sata. [8,9]

Mnoge druge bolesti koje se manifestuju bolom u grudima, kao što su aortna disekcija ili plućna embolija takođe se karakterišu skokom nivoa troponina i neophodno je napraviti adekvatnu diferencijalnu dijagnostiku. Porast troponina takođe nastaje i u slučajevima povreda srčanog mišića nekoronarne etiologije. Diferencijalna dijagnoza mogućeg nekoronarnog uzroka elevacije troponina obuhvata hroničnu ili akutnu renalnu disfunkciju, izraženu kongestivnu srčanu slabost, hipertenzivnu krizu, tahii- ili bradiaritmije, plućnu emboliju, inflamatorne bolesti (npr. miokarditis), akutna neurološka oboljenja uključujući i moždani udar ili subarahnoidno krvarenje, aortnu disekciju, oboljenja aortnog zalistka ili hipertrofičnu kardiomiopatiju, kontuziju miokarda, ablaciju, pejsing, kardioverziju, endomiokardnu biopsiju, hipotireoidizam, **Takotsubo** kardiomiopatiju, infiltrativne bolesti (amiloidoza, hemohromatoza, sarkoidoza, skleroderma), toksičnost izvesnih medikamenata (adriamicin, 5-fluorouracil, herceptin) i otrova (zmijski otrov), opekotine koje zahvataju preko 30% površine tela, rabdomiolizu,

skeletnu miopatiju, a mogu biti i posledica kritično obolelog pacijenta pogotovo u slučajevima respiratorne slabosti ili sepse. [10,11,12]

1.1.3.5. NEINVAZIVNA DIJAGNOSTIČKA ISPITIVANJA

Među svim neinvazivnim dijagnostičkim metodama, ehokardiografija je najvažniji modalitet u akutnim stanjima zbog svoje brze dostupnosti i široke zastupljenosti. U iskusnim rukama, tokom ishemije može biti detektovana prolazna segmentna hipokinezija ili akinezija. Nadalje, diferencijalna dijagnoza aortne disekcije, plućne embolije, aortne stenoze, hipertrofične kardiomiopatije ili perikardne efuzije može na taj način biti rešena. [13] Zbog svega toga, ehokardiografija mora biti rutinski dostupna u svim prijemnim kardiološkim ambulantom, jedinicama intenzivne nege i koronarnim jedinicama.

Kod pacijenata sa nedijagnostičkim dvanaestokanalnim elektrokardiogramom i negativnim srčanim biomarkerima, ali i dalje suspektnim ACS, stres ehokardiografija može biti urađena, ali samo ukoliko pacijent nema više bol u grudima.

Srčana magnetna rezonanca (CMR) može biti od koristi u određivanju funkcije i perfuzije miokarda, detekcije ožiljnog tkiva i slično, ali takva tehnika nije široko rasprostranjena. Korisnost magnetne rezonance (MRI) u postavljanju dijagnoze ACS, pokazale su mnoge studije. [14]

Imidžing nuklearne miokardne perfuzije takođe može biti koristan, ali ni on nije široko dostupan. Miokardna scintigrafija u miru je od pomoći u inicijalnoj trijaži pacijenata sa bolom u grudima bilo da su bez ECG promena ili sa evidentnom ishemijom ili MI. [15]

Multidetektorna kompjuterizovana tomografija (CT) nudi direktnu vizualizaciju koronarnih arterija i to je tehnika koja ima potencijal da isključi prisustvo koronarne bolesti. Razne studije saopštavaju visokonegativne prediktivne vrednosti i/ili odličan ishod u prisustvu normalnog nalaza. [16,17] U svakom slučaju, ukoliko je dostupna i ukoliko postoji značajan nivo ekspertize, može biti veoma korisna u isključivanju akutnog

koronarnog sindroma i postavljanju tačne dijagnoze bola u grudima ukoliko postoji neki drugi uzrok.

1.1.3.6. INVAZIVNA DIJAGNOSTIČKA ISPITIVANJA

Koronarna angiografija je zlatni standard koji obezbeđuje jedinstven prikaz koronarne anatomije sa identifikacijom i prikazom prisustva i značaja koronarne arterijske bolesti. Preporuka je da se uradi angiografija pre i posle davanja nitrata intrakoronarno u cilju izbegavanja eventualne vazokonstrukcije, tj. izbegavanja dinamičke komponente koja je često prisutna u ACS. Angiografiju treba uraditi hitno iz dijagnostičkih razloga kod pacijenata sa visokim rizikom i kod onih kod kojih je diferencijalna dijagnoza nejasna. Identifikacija akutnih koronarnih okluzija (npr. cirkumfleksne arterije) je od posebnog značaja kod pacijenata sa simptomima koji ne prestaju ili kod kojih postoji porast troponina, a koji nemaju značajnih promena na elektrokardiogramu. [9,18]

Izvesne studije pokazuju da od 30 do 38% pacijenata sa nestabilnim koronarnim sindromom ima jednosudovnu koronarnu bolest, a njih 44 do 59% ima višesudovnu bolest (sa stenozama preko 50% dijametra koronarne arterije). [9] Incidenca stenoza glavnog stabla leve koronarne arterije varira od 4% do 8%. Pacijenti sa višesudovnim oboljenjem, kao i oni sa oboljenjem glavnog stabla leve koronarne arterije (LMCAD) predstavljaju najrizičnije pacijente kada se govori o mogućim ozbiljnim neželjenim srčanim događanjima.

Koronarna angiografija zajedno sa elektrokardiografskim nalazima i nalazima abnormalnosti regionalnog motiliteta zida leve komore najčešće omogućava identifikaciju tzv. *culprit* lezije (lezije odgovorne za nastanak problema). Tipično se radi o ekscentrično postavljenom plaku nejasnih, maglovitih ivica, sa ulceracijom i defektom punjenja, što ukazuje na prisustvo intrakoronarnog tromba. Kod lezija koje je teško identifikovati i odrediti im značajnost, intravaskularni ultrazvuk ili merenje rezerve frakcionisanog protoka (FFR) može biti korisno u cilju donošenja najbolje odluke o daljoj strategiji lečenja.

1.1.4. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ACS

Veliki broj srčanih i nesrčanih oboljenja mogu imitirati ACS. [9] Hronična stanja kao što su hipertrofična kardiomiopatija ili oboljenje aortnog zaliska mogu biti praćeni klasičnim simptomima ACS, uključujući tu i ECG nalaz i elevirane biomarkere. [19] Ponekad i paroksizmalna atrijska fibrilacija (AF) može podsećati na ACS, pogotovo što pacijenti sa pomenutim stanjima mogu imati i udruženu koronarnu bolest. Miokarditis, perikarditis ili mioperikarditis različite etiologije može biti udružen sa tipičnim anginoznim bolom u grudima i sa drugim aspektima ACS (ECG promene, elevacija biomarkera, poremećaj motiliteta zida komore...). U razlikovanju je bitno što febrilnost često prethodi takvim simptomima i znacima. Infekcije, naročito gornjeg respiratornog trakta, mogu prethoditi akutnom koronarnom sindromu, što komplikuje situaciju. Definitivna dijagnoza miokarditisa i mioperikarditisa sa može često jedino ustanoviti u toku hospitalizacije, a ne pre nje.

Nesrčana, po život opasna stanja se moraju isključiti. Između ostalog, plućna embolija može biti praćena dispnejom, bolom u grudima, ECG promenama kao i povišenim vrednostima biomarkera, kao i u akutnom koronarnom sindromu. D-dimer, ehokardiografija i CT pomažu u postavljanju prave dijagnoze. Alternativna tehnika ispitivanja u takvim slučajevima je MRI plućnih arterija. Aortna disekcija je sledeće opasno oboljenje koje se mora razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi pogotovo što ACS može komplikovati ovo oboljenje, s obzirom na to da se disekcija može širiti i zahvatati koronarna ušća.

1.1.5. PROGNOZA

ACS je nestabilna koronarna situacija sklona ponovnom pojavljivanju ishemije i drugih komplikacija, koje kad-tad mogu dovesti do smrti ili MI (kratkoročno i dugoročno posmatrano). Terapija koja obuhvata antiishemijsku i antitrombocitnu terapiju kao i različite strategije koronarne revaskularizacije je usmerena na smanjenje takvih komplikacija i na poboljšavanje ishoda. Tajming i intenzitet tih intervencija treba da bude krojen prema individualnom riziku pacijenta. Pošto mnoge terapijske opcije povećavaju rizik od hemoragijskih komplikacija, neophodno je pažljivo balansirati u zavisnosti od samog pacijenta. Pošto su rizici koji prate ACS mnogobrojni i pogotovo izraženi u prvim satima, potrebno ih je pri prvom kontaktu pažljivo i što tačnije utvrditi. Neophodan je kontinuitet u proceni rizika i on treba da traje sve do otpusta pacijenta iz bolnice, tako da bi

se strategija mogla modifikovati u bilo koje vreme. Čak i nakon otpusta, ovakvi pacijenti ostaju sa povišenim rizikom i zahtevaju posebnu pažnju.

1.1.5.1. KLINIČKA PROCENA RIZIKA

Pored faktora rizika kao što je uznapredovala starosna dob, dijabetes, bubrežna slabost i drugi komorbiditet, za određivanje rane prognoze veliki značaj ima inicijalna klinička prezentacija. Simptomi u miru nose sa sobom lošiju prognozu od simptoma koji nastaju samo pri naporu. Prisustvo tahikardije, hipotenzije, srčane slabosti u momentu prijema ukazuje nam na lošiju prognozu i zahteva hitno postavljanje dijagnoze i hitnu terapiju.

1.1.5.2. ELEKTROKARDIOGRAMSKI POKAZATELJI

Inicijalni ECG je od ogromnog značaja za procenu ranog rizika (npr. normalan ECG ukazuje na bolju prognozu). Pacijenti sa ST-depresijom imaju goru prognozu od onih sa samo negativnim T talasima, i ona zavisi od veličine i raširenosti takvih promena. Broj kanala na kojima se detektuje ST depresija i veličina same ST depresije su indikator veličine i ozbiljnosti ishemije i značajno koreliraju sa prognozom. [20,21,22,23]

Mnoge studije su koristile kontinuirani monitoring promena ST segmenta i potvrdile su da 15 do 30% pacijenata sa NSTEMI-ACS ima prolazne epizode promena ST segmenta, prevashodno ST depresije. Takvi pacijenti imaju povećan rizik od predstojećih srčanih događaja, uključujući tu i kardiovaskularnu smrt. [24] ST monitoring nam daje dodatnu prognostičku informaciju kada se kombinuje sa elektrokardiogramom u miru, vrednostima troponinima i drugim kliničkim varijablama. [24,25]

Stress test na ishemiju

Kod pacijenata koji nastavljaju da imaju tipični ishemični bol u miru, nikakav test ne dolazi u obzir. Međutim stres test na inducibilnu ishemiju ima prediktivnu vrednost i koristan je pre otpusta pacijenta sa klinike kod onih sa nekonkluzivnim ECG, naravno, samo ukoliko ne postoji bol i nema znakova srčane slabosti, uz normalne vrednosti biomarkera. Rani test opterećenja ima negativnu prediktivnu vrednost. Parametri koji ukazuju na stanje kontraktilnosti miokarda obezbeđuju najmanje onoliko prognostičkih informacija koliko i oni za ishemiju, dok je kombinacija ovih parametara najbolja. [22,23]

1.1.5.3. BIOMARKERI

Biomarkeri odražavaju različite patofiziološke aspekte ACS kao što su oštećenje miocita, inflamacija, aktivacija trombocita i neurohumoralna aktivacija. Troponini T i I su najvažniji biomarkeri za predviđanje kratkoročnog ishoda (do 30 dana) ukoliko se u obzir uzimaju smrtnost i MI. [26] Prognostička vrednost merenih troponina je takođe potvrđena i dugoročno (u intervalu od 1 godine i više). Pacijenti kojima je povišen samo troponin, ali bez skoka CK-MB (oko 28% pacijenata sa NSTEMI), imaju niži mortalitet od onih sa povišenom oba markera (59%). Povišen rizik pacijenata sa visokim troponinom je nezavisan od dodatnih faktora rizika. Identifikacija pacijenata koji imaju povišene vrednosti troponina je korisna zbog izbora adekvatnog tretmana, iako troponin ne treba uzimati kao izolovan kriterijum u donošenju odluka o daljem lečenju, pošto hospitalni mortalitet pacijenata kod kojih nije došlo do skoka troponina dostiže 12,7%. [27,28]

Zbog niske senzitivnosti za MI, jedan negativan test tokom prvog kontakta sa pacijentom nije dovoljan da bi se isključio NSTEMI-ACS, budući da se kod velikog broja pacijenata povišena vrednost troponina može detektovati tek nekoliko sati kasnije; s toga su neophodna ponavljana merenja za 6 do 9 sati. [28] Noviji visoko senzitivni eseji omogućavaju bolju detekciju troponina, i omogućavaju bržu i adekvatnu terapiju.

Dok je srčani troponin ključni biomarker za inicijalnu stratifikaciju rizika, mnogi drugi biomarkeri su takođe korišćeni u ove svrhe: visoko senzitivni C reaktivni protein (hsCRP), moždani natriuretički polipeptid (Brain-natriuretic polipeptid - BNP). BNP i njegov N-terminalni prohormon-fragment (NT-proBNP) su visoko senzitivni i specifični markeri za disfunkciju leve komore. Natriuretički peptidi su korisni markeri u diferencijaciji srčanih i nesrčanih uzroka bola u grudima. Od ostalih inflamatornih markera, vrednosti hsCRP su najviše proučavane u smislu prognostičke važnosti i utvrđeno je da su povišeni nivoi hsCRP od preko 10 mg/l prediktivni za dugoročnu (>6 meseci do 4 godine) smrtnost, a pacijenti sa perzistentno visokim nivoima imaju najveći rizik. [29]

Hiperglikemija je značajan prediktor mortaliteta i srčane slabosti čak i kod nedijabetičara. [30,31] Što se tiče hematoloških varijabli, anemija, leukocitoza i trombocitopenija povećavaju rizik. [32,33] Pogoršana funkcija bubrega je snažan nezavisan prediktor dugoročnog mortaliteta kod pacijenata sa ACS. [34,27] Koncentracija

kreatinina u serumu je manje pouzdan indikator od klirensa kreatinina ili od izračunate glomerularne filtracije.

Veliki broj novih biomarkera je testiran u cilju poboljšanja utvrđivanja rizika i u cilju ranijeg odbacivanja dijagnoze ACS. Biomarkeri koji mnogo specifičnije odražavaju vaskularni inflamacioni proces ili markeri oksidativnog stresa imaju veliki potencijal. To su mijeloperoksidaza, faktor diferencijacije rasta 15 i sa lipoproteinom udružena fosfolipaza A-2. [35,36]

1.1.5.4. SKORIRANJE RIZIKA

Kvantifikacija rizika je korisna zbog donošenja kliničkih odluka. Nekoliko sistema skoriranja je razvijeno da bi se utvrdio rizik od krvarenja i ishemije. U kliničkoj praksi jednostavniji načini skoriranja su mnogo korisniji.

Skoriranje rizika ishoda

Od većeg broja sistema skoriranja rizika kojim se predviđa kratkoročni i srednjoročni rizik od ishemijskih događaja, najznačajniji su GRACE i TIMI. [37,38] Postoje izvesne razlike u vidu populacije, ishoda, vremena, kao i predviđanje izvedeno iz osnovnih karakteristika, istorije bolesti, kliničke i hemodinamske prezentacije, ECG podataka, laboratorijskih merenja i tretmana.

Na osnovu direktnih poređenja, **GRACE Risk Score** obezbeđuje najsigurniju stratifikaciju rizika i tokom prijema i na otpustu zahvaljujući svojoj diskriminativnoj snazi. [39,40] Međutim, njena kompleksnost zahteva upotrebu kompjutera sa određenim kalkulatorom ili internetom (<http://www.outcomes.org/grace>). Dodatnim uzimanjem u obzir vrednosti biomarkera (kao što je NT-proBNP) poboljšavamo dugoročno predviđanje rizika.

TIMI Risk Score, koji koristi samo šest varijabli u aditivnom sistemu, je jednostavniji ali je manje moći predviđanja, i to zato što ne koristi neke faktore rizika kao što su Killip klasa, srčana frekvencija i vrednost sistolnog krvnog pritiska. [41,42,43]

U kardiohirurgiji najveći značaj u skoriranju imaju **EuroSCORE I i II**, **logistic EuroSCORE** i **SYNTAX Score**.

Ukratko rečeno, **SYNTAX Score** je angiografska alatka kojom se stepenovanjem određuje kompleksnost koronarne arterijske bolesti. Kalkulator ovog skora je napravljen da bi se pre svega izbeglo izjednačavanje termina kao što su npr. "trosudovna bolest" (koja je različite kompleksnosti i težine kod različitih bolesnika), a samim tim i da bi se lakše odredila prognoza nakon određenih terapijskih mera (PCI, medikamentozno lečenje, koronarna hirurgija). Što je veći skor, to je bolest ozbiljnija, pre svega sa anatomskog aspekta.

EuroSCORE predstavlja evropski sistem za evaluaciju rizika kardiohirurških operacija. To je metod izračunavanja predviđenog operativnog mortaliteta kod pacijenata koji će biti kardiohirurški tretirani. Napravljen je kalkulator kojim se na jednostavan način, obeležavanjem prisutnih ponuđenih faktora rizika na računaru (ili mobilnom telefonu) izračunava predviđeni mortalitet za datog pacijenta.

Pored standardnog, jednostavnog **additive EuroSCORE I**, postoji i **logistic EuroSCORE**, pomoću koga, nakon komplikovanijeg računa, dobijamo tačniji procenat predviđenog rizika.

Skoriranje rizika krvarenja

Krvarenje je udruženo sa lošijom prognozom kod NSTEMI-ACS pacijenata, tako da je neophodno smanjiti ili izbeći krvarenje koliko god je to moguće. Nekoliko varijabli nam može pomoći da klasifikujemo pacijente koji imaju različite rizike za veće krvarenje tokom hospitalizacije. To su hematokrit, kreatinin klirens, srčana frekvenca, pol, prisustvo znakova kongestivne srčane slabosti, prethodna vaskularna bolest, diabetes, sistolni krvni pritisak i drugo. Na osnovu proučavanja varijabli i njihovog uticaja na pojavu krvarenja, učinjeno je skoriranje **CRUSADE Bleeding Risk Score**, **HAS-BLEED Score** i drugo, ali nijedan skor ne može zameniti kliničku evaluaciju i njen značaj u utvrđivanju rizika od krvarenja kod datog bolesnika.

HAS-BLEED Score je sistem za utvrđivanje rizika većeg krvarenja kod pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji i u kalkulaciju unosi podatke o hipertenziji, bubrežnoj bolesti, oboljenju jetre, prethodnom moždanom udaru, prethodnim epizodama krvarenja koje bi predstavljale predispoziciju za krvarenje, podatak o teško postizanom INR-u u prošlosti, o upotrebi lekova koji predstavljaju rizik za krvarenje i o konzumaciji alkohola

(preko 8 pića nedeljno). Skor se retko koristi u hirurgiji, ali zbog karakterističnih faktora koji su često prisutni u kardiohirurgiji, moguća je njegova upotreba i u ovu svrhu.

CRUSADE Bleeding Risk Score je kalkulisana vrednost koja se odnosi na bazični rizik od intrahospitalnog velikog krvarenja tokom NSTEMI i on u obzir uzima ženski pol, dijabetes, perifernu vaskularnu bolest, srčani ritam i arterijski pritisak pri prijemu, znake kongestivne srčane slabosti, hematokrit, kreatinin klirens. Kao i **HAS-BLEED Score**, ne koristi se u hirurgiji, ali može biti od koristi pri proceni rizika od krvarenja.

U sklopu skoriranja treba napomenuti i BARC klasifikaciju. BARC klasifikacija krvarenja je nastala kao rezultat potrebe standardizacije definicije krvarenja i podataka dobijenim u različitim kliničkim ispitivanjima. Tip 0 - nema krvarenja, Tip 1 - manja krvarenja koja ne zahtevaju hospitalizaciju i tretman od strane lekara, Tip 2 - krvarenje koje zahteva tretman, ali ne spada u grupe 3,4 ili 5, Tip 3 koji se deli na: Tip 3a - krvarenje koje zahteva transfuziju sa padom hemoglobina od 30 do 50 grama po litru, Tip 3b - pad hemoglobina >50 g/L, srčana tamponada, krvarenje koje zahteva hirurški tretman ili intravenske vazoaktivne lekove, Tip 3c - intrakranijalna hemoragija ili intraokularna hemoragija koja kompromituje vid, Tip 4 - krvarenje koje je u vezi sa CABG (perioperativno intrakranijalno krvarenje ili reoperacija nakon zatvorenog sternuma radi kontrole krvarenja ili transfuzija preko 5 jedinica krvi u 48 sati nakon operacije ili drenaža od preko 2l za 24 sata nakon operacije), i Tip 5 - fatalno krvarenje.

Dugoročna prognoza (Rizik)

Pored faktora koji nam pomažu da odredimo kratkoročan rizik kod datog bolesnika, mnogi drugi faktori utiču na dugoročno preživljavanje tokom godina praćenja. Ti faktori su komplikovan klinički tok, sistolna funkcija leve komore, ozbiljnost koronarne bolesti, revaskularizacioni status, prisustvo rezidualne ishemije na neinvazivnim testovima.

1.1.6. TRETMAN AKUTNO KORONARNOG SINDROMA

1.1.6.1. MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA

Osnov medikamentoznog tretmana ACS čine antiishemijski, antitrombocitni i antikoagulantni lekovi.

ANTIISHEMIJSKI LEKOVI

Antiishemijski lekovi su ili oni lekovi koji smanjuju potrošnju kiseonika u miokardu (snižavajući krvni pritisak, snižavajući broj otkucaja srca u minuti, smanjujući priliv krvi u srce ili smanjujući kontraktilnost miokarda) ili oni koji povećavaju dotok kiseonika miokardu (uzrokujući koronarnu vazodilataciju).

Beta Blokatori

Oni kompetitivno blokiraju efekte cirkulišućih kateholamina na miokard i smanjuju potrošnju kiseonika miokarda snižavajući srčanu frekvencu, krvni pritisak i kontraktilnost. Dokazi blagotvornog učinka beta-blokatora su ekstrapolirani iz ranih studija u slučajevima pacijenata sa STEMI i stabilnom anginom pectoris (dokazana redukcija relativnog rizika progresije STEMI sa 13%) [44,45], kao i iz studija gde je proučavan efekt beta-blokade na pacijente sa NSTEMI i UA (smanjenje hospitalnog mortaliteta za 34%). Međutim sistematski pregled nije uspeo da demonstrira korisnost upotrebe beta-blokatora rano, u slučajevima akutnog ili suspektog miokardnog infarkta, nakon čega je zaključeno da dostupni dokazi ne podržavaju činjenicu da svim pacijentima sa ACS treba dati beta-blokator u prvih 8 sati. [46]

Nitrati

Najveća korist nitrata je verovatno posledica venodilatatornog efekta koji vodi ka smanjenju miokardnog *preload*-a i enddiastolnog volumena leve komore, što rezultira u smanjenju potrošnje kiseonika od strane srčanog mišića. Pored toga, nitrati dilatiraju normalne i aterosklerotične koronarne arterije i povećavaju kolateralni protok krvi. Studije o efikasnosti nitrata u smanjenju rizika od neželjenih događaja kod pacijenata sa UA su male i opservacione. GRACE registar je pokazao da hronična upotreba nitrata dovodi do pomeranja rizika pacijenta od STEMI ka NSTEMI-ACS uz manje oslobađanje markera nekroze [47], dok stara analiza TIMI-7 studije nije uspela da pokaže protektivni efekat hronične peroralne upotrebe nitrata u lečenju nestabilne angine i miokardnog infarkta. [48]

Blokatori kalcijumskih kanala

To su vazodilatatori, od kojih neki imaju direktan efekat na atrioventrikularno sprovođenje impulsa, usporavajući srčanu frekvencu. Postoje tri podgrupe kalcijumskih blokatora, koje su hemijski različite i imaju različite farmakološke efekte: dihidropiridini

(nifedipin), benzotiazepini (diltiazem) i feniletilamini (verapamil). Varijacija između grupa se ogleda u njihovom različitom dejstvu na vazodilataciju, snižavanje miokardne kontraktilnosti i produžavanje atrioventrikularnog sprovođenja. Što se tiče koronarne vazodilatacije, sve subklase izazivaju sličnu koronarnu vazodilataciju, tako da su oni lekovi izbora za vazospastičku anginu. [49,50]

ANTITROMBOCITNI LEKOVI

Aktivacija trombocita i sledstvena agregacija igraju dominantnu ulogu u propagaciji arterijske tromboze, tako da inhibicija aktivacije i agregacije trombocita predstavlja ključni terapijski cilj u tretmanu pacijenata sa ACS. Antitrombotična terapija mora biti uvedena što je pre moguće, čim se dijagnoza ACS postavi, i to da bi smanjila rizik od akutnih ishemijskih komplikacija i ponovnih aterotrombotičkih događaja. Trombociti mogu biti inhibirani tri vrste lekova, od kojih svaka grupa ima različit mehanizam delovanja.

Aspirin (acetilsalicilna kiselina) deluje na ciklooksigenazu (COX-1) inhibišući stvaranje tromboksana A₂ i indukujući funkcionalnu permanentu inhibiciju trombocita. Međutim postojanje komplementarnih puteva agregacije trombocita takođe mora biti inhibirano da bi se osigurao efikasan tretman i prevencija koronarne tromboze. ADP se veže za trombocitni P2Y₁₂ receptor i tako igra značajnu ulogu u aktivaciji i agregaciji trombocita, ubrzavajući inicijalni odgovor trombocita na oštećenje vaskulature. Antagonisti P2Y₁₂ receptora predstavljaju glavno terapijsko oruđe kod pacijenata sa ACS. Intravenski dati antagonisti GP IIb/IIIa receptora deluju na finalni zajednički put agregacije trombocita.

Aspirin

Studije koje su rađene još pre trideset godina su potvrdile da davanjem aspirina smanjujemo incidencu ponovnog miokardnog infarkta i smrti kod pacijenata koji su tada klasifikovani kao nestabilna angina. Udarana doza aspirina je između 150 i 300 mg. [51] Dnevna doza održavanja od 75 mg do 100 mg ima istu efikasnost kao i veće doze i nosi manje rizika od gastrointestinalnih komplikacija koje dovode do toga da je aspirin neophodno prekinuti kod čak 1% pacijenata. [52] Alergija na aspirin (anafilaktički šok, crvenilo kože, astmatične reakcije) je retka (<0,5%). Interesantno je da nesteroidni

antiinflamatorni lekovi (NSAID) kao što je ibuprofen mogu reverzibilno blokirati COX-1 i samim tim prevenirati ireverzibilnu blokadu aspirinom, uzrokujući potencijalno protrombotski efekat preko COX-2 inhibicije. Samim tim je jasno zašto nesteroidni antiinflamatorni lekovi mogu povećati rizik od ishemijskih događaja, te ih moramo izbegavati. [53]

Inhibitori P2Y₁₂ receptora

Klopidogrel

Tiklopidin je bio prvi tienopiridin ispitivan u ACS, ali je zamenjen klopidogrelom zbog neželjenih dejstava. Danas se upotrebljava samo kod pacijenata alergičnih na klopidogrel mada su i unakrsne reakcije moguće. U poznatoj CURE studiji, davanje klopidogrela u *loading* dozi od 300 mg, a nakon toga 75 mg svakodnevno u toku 9 do 12 meseci uz aspirin je smanjilo incidencu kardiovaskularne smrti i nefatalnog MI ili moždanog udara u poređenju sa davanjem samo aspirina kod pacijenata sa NSTEMI-ACS. [54] Smanjenje rizika je bilo značajno za miokardni infarkt i postojao je trend smanjenja kardiovaskularnih smrti i moždanog udara. Korist je bila konzistentna kod svih rizičnih grupa i među podgrupama pacijenata (stariji, sa ST denivelacijom, sa ili bez eleviranih biomarkera, sa ili bez PCI, kod dijabetičara ...). Korist je bila primetna kako posle 30 dana, tako i nakon 11 meseci, mada još uvek nema čvrstih dokaza koji bi podržali primenu klopidogrela nakon 12 meseci. [55] Postoji mogućnost nastajanja *rebound* efekta nakon prestanka uzimanja klopidogrela, pogotovo kod konzervativno tretiranih pacijenata.

Tokom upotrebe klopidogrela primećena je povećana incidenca krvarenja, mada bez značajnog porasta fatalnih događaja. Međutim, korist tretmana klopidogrelom premašuje rizik od krvarenja, uključujući tu i pacijente podvrgnute revaskularizaciji (bilo PCI, bilo CABG). [56]

Postoji širok spektar varijacija u farmakološkom odgovoru na klopidogrel, a to je povezano sa više faktora, uključujući tu i genotipski polimorfizam. Klopidogrel se pretvara u aktivne metabolite u jetri u dva koraka, koja su zavisna od citohrom P450 (CYP) izoenzima uključujući tu CYP3A4 i CYP2C19. Takođe, apsorpcija klopidogrela (kao i prasugrela) se reguliše P-glikoproteinom koji je ATP-zavisna tzv. *efflux pump*-a za transport različitih molekula preko ekstracelularne i intracelularne membrane, i koji se

između ostalog nalazi na intestinalnim epitelijalnim ćelijama, gde u slučajevima povećane ekspresije ili funkcije može znatno uticati na bioraspoloživost leka. Zbog toga, efikasnost aktivnih metabolita varira znatno kod različitih osoba (starost pacijena, dijabetes, bubrežna funkcija) i između ostalog zavisi od genetske varijacije koja zahvata P-glikoprotein i funkciju CYP2C19. [57] ABCB1 i CYP2C19 nukleotidni polimorfizam sa parcijalnim ili totalnim gubitkom funkcije je praćen smanjenom inhibicijom agregacije i povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja. [58,59] Pošto genetska ispitivanja nisu rutinska u kliničkoj praksi, naponi su usmereni u identifikovanju loših rispondera na klopidogrel pomoću ex vivo esejja funkcije trombocita. Međutim, klinička uloga testova trombocitne funkcije i dalje ostaje slabo definisana. U jedinoj randomizovanoj studiji koja je testirala adaptaciju doze klopidogrela na osnovu rezidualne reaktivnosti trombocita, nije nađena klinička prednost povećavanjem doze klopidogrela kod loših rispondera uprkos određenom povećanju inhibicije trombocita. [60] Zbog svega toga, upotreba testova funkcije trombocita kod pacijenata tretiranih klopidogrelom ne može biti preporučena. Inhibitori protonske pumpe koji inhibišu CYP2C19 (pogotovo omeprazol), smanjuju inhibiciju trombocita od strane klopidogrela ex vivo, ali trenutno ne postoji konkluzivni klinički dokaz da upotreba klopidogrela sa inhibitorima protonske pumpe povećava rizik od ishemijskih događaja. [61,62] Jaki inhibitor CYP2C19 (ketokonazol) može značajno smanjiti, dok jaki induktor CYP2C19 (rifampicin) može povećati inhibitorski efekat klopidogrela. Najvažnija komplikacija upotrebe klopidogrela je rizik od krvarenja.

Prasugrel

Prasugrel zahteva dva metabolička koraka za formiranje aktivnih metabolita koji su hemijski slični metabolitima klopidogrela. [59] Prvi korak zahteva samo plazma-esteraze, dok je drugi, u jetri, uslovljen CYP enzimima. Zbog toga, prasugrel produkuje mnogo konstantniju i bržu inhibiciju trombocita u poređenju sa klopidogrelom. [63] Odgovor na prasugrel nije značajno poremećen inhibitorima CYP, uključujući i inhibitore protonske pumpe, ili gubitkom funkcije varijanti CYP2C19 gena, niti je pod uticajem redukovane funkcije ABCB1. [64] U TRITON-TIMI studiji prasugrel je davan u početnoj dozi od 60 mg, praćenoj sa 10 mg dnevno i poređen je sa davanjem klopidogrela (300 mg početno, pa 75 mg dnevno) nakon PCI. [65] Dokazano je smanjenje incidence MI, dok je broj moždanih udara i kardiovaskularne smrti bio bez statističke značajnosti. Bilo je manje

tromboze stenta u grupi sa prasugrelom, ali je bilo i mnogo više hemoragijskih komplikacija (kako po život opasnih krvarenja, tako i fatalnih krvarenja), tako da je zaključeno da prasugrel nije pogodan za dugoročnu terapiju. Štetnost prasugrela je posebno manifestovana kod pacijenata sa istorijom cerebrovaskularnih događaja. Nije bilo razlike u efikasnosti kod pacijenata sa ili bez bubrežnih oštećenja. Što se tiče drugih neželjenih efekata, njihova zastupljenost je otprilike jednaka kao kod onih sa klopidogrelom.

Tikagrelor

Ovaj lek pripada novijoj hemijskog grupi – ciklopentil-triazolpirimidinima, i to je peroralni, reverzibilno-vežući P2Y₁₂ inhibitor sa polu-životom u plazmi od 12 sati. Stepen inhibicije P2Y₁₂ je određen nivoima samog tikagrelora u plazmi, a u manjoj meri njegovim aktivnim metabolitima. Kao i prasugrel, ima znatno brže i konzistentnije dejstvo, ali je oporavak funkcije trombocita brži. U PLATO studiji pacijenti sa osrednjim rizikom za NSTE-ACS koji su planirani za konzervativni ili invazivni tretman i pacijenti sa STEMI planirani za PCI su podeljeni u grupe sa klopidogrelom (75 mg dnevno uz prethodnu prvu dozu od 300 mg), i sa tikagrelorom (180 mg prva doza uz 90 mg dva puta dnevno). Pacijenti kojima je rađen PCI su dobili još 300 mg klopidogrela ili placebo, a isto je rađeno sa drugom grupom (dodatnih 90 mg tikagrelora ili placebo). Tretman je vršen 12 meseci (srednje vreme 9 meseci). [66] Nije bilo značajne razlike u fatalnim krvarenjima, dok je zastupljenost manjih krvarenja i krvarenja nakon hirurške revaskularizacije miokarda bila veća u grupi sa tikagrelorom. Pacijenti sa pozitivnim troponinom imali su značajno smanjenje kombinovanih primarnih ishoda kardiovaskularne smrti, MI i moždanog udara u grupi sa tikagrelorom, nasuprot pacijentima sa negativnim troponinom. Uočeno je smanjenje učestalosti tromboze stenta. Tikagrelor je smanjio rani i kasni mortalitet nakon hirurške revaskularizacije miokarda (CABG), a nije bilo razlike u krvarenju između grupa na tikagreloru i klopidogrelu. Čim se zaključi da nema više većeg rizika od krvarenja, savetuje se ponovno uvođenje tikagrelora nakon CABG. [67]

Neželjeni efekti tikagrelora su dispneja, povećana učestalost ventrikularnih pauza i asimptomatski porast urične kiseline. Mehanizam nastajanja kako dispneja, tako i ventrikularnih pauza nije poznat. [68] Incidence gastrointestinalnih tegoba i osipa su slični kao i kod klopidogrela. [69]

Inhibitori Glikoprotein I Ib/IIIa Receptora

Tri takva leka su korišćena u kliničkoj praksi. To su intravenski primenjivi medikamenti koji pripadaju različitim klasama: abciximab (monoklonalni fragment antitela), eptifibatid (ciklični peptid) i tirofiban (peptidomimetični molekul). Sa ovom grupom antitrombocitnih lekova su rađene brojne studije, ali korist nije potvrđena, izuzev ako se lek davao kontinuirano sve vreme rađenja PCI. [70] Potvrđena je veća sklonost hemoragijskim komplikacijama mada intrakranijalno krvarenje nije značajno povećano.

Većina studija usmerenih na ispitivanje efikasnosti ovih lekova je rađena pre nego što je uveden klopidogrel i noviji P2Y12 inhibitori. [71,72,73] Trombocitopenija je povezana sa upotrebom ovih lekova u različitom obimu. Akutna trombocitopenija se javljala od 0,5 do 5,6%, a odložena trombocitopenija se javljala od 5 do 11 dana kasnije. Abciximab nosi najveći rizik, dok je rizik niži pri upotrebi eptifibatida. Kada se poredi dejstvo pojedinih lekova iz ove grupe, abciximab je efikasniji od tirofibana (u standardnim dozama) u redukciji rizika od smrti, MI i potrebi za urgentnom revaskularizacijom unutar 30 dana, ali bez značaja nakon 6 meseci. Više doze tirofibana imale su sličan efekat kao abciximab. [74,75]

Kombinacija inhibitora GP I Ib/IIIa receptora sa aspirinom i P2Y12 inhibitorima

Ograničen broj podataka je dostupan kada se govori o benefitima dodavanja blokatora GP I Ib/IIIa receptora kombinaciji aspirina i inhibitora P2Y12 (DAPT) kod pacijenata sa NSTEMI-ACS. ISAR-REACT-2 studija je pokazala da je dodavanje abciximaba statistički značajno smanjilo smrtnost i javljanje nefatalnog MI. Taj efekat je izraženiji kod pacijenata koji su bili troponin-pozitivni. Kod pacijenata kojima troponin nije bio povišen kao i kod dijabetičara, nije bilo statistički značajne razlike. U TRITON i PLATO studijama, procenat korišćenja GP inhibitora je bio 55% i 27%, i kod tako tretiranih pacijenata je primećena veća incidenca krvarenja. [70]

Uopšte uzev, razumno je koristiti blokatore GP I Ib/IIIa receptora uz uobičajenu DAPT kod NSTEMI-ACS pacijenata kojima se radi PCI sa rizikom od proceduralnog MI i koji nemaju izražen rizik od krvarenja.

Inhibitori GP IIA/IIIB receptora i dodatna antikoagulantna terapija

Većina studija pokazuje postojanje benefita kada se koriste inhibitori GP IIA/IIIB receptora i antikoagulansi. Nekoliko studija je pokazalo da se LMWH (uglavnom enoxaparin) mogu bezbedno koristiti sa inhibitorima GP IIA/IIIB receptora bez pogoršanja efikasnosti, mada i ta kombinacija ne može adekvatno zaštititi pacijenta od moguće tromboze katetera. Međutim neke druge studije nisu pokazale uverljive dokaze da je ovakva kombinacija korisna. [76,77,78]

ANTIKOAGULANTNI LEKOVI

Antikoagulansi se koriste u tretmanu NSTEMI-ACS da bi inhibirali aktivnost i stvaranje trombina i samim tim doprineli smanjenju neželjenih trombotskih događaja. Postoje dokazi o efektivnosti antikoagulative terapije kao dodatku inhibicije trombocita i da je kombinacija antiagregacione i antikoagulative terapije mnogo efikasnija od svake terapije ponaosob. [79,80] Nekoliko antikoagulanasa koji deluju na različitim nivoima koagulative kaskade je ispitivano ili se ispituje kod pacijenata sa NSTEMI-ACS. To su indirektni - oni kojima je za potpuno delovanje neophodan antitrombin, i direktni inhibitori koagulacije. Indirektni su: indirektni inhibitori trombina kao što su nefrakcionisani heparin (UFH) i niskomolekularni heparin (LMWH), i indirektni inhibitori faktora Xa (LMWH i fondaparin). Direktni su: direktni inhibitori faktora Xa (apiksaban, rivaroksaban i otamiksaban) i direktni inhibitori trombina (bivalirudin i dabigatran).

Indirektni inhibitori koagulative kaskade

Fondaparin

To je jedini selektivni inhibitor aktiviranog faktora X (Xa) koji je dostupan u kliničkoj praksi. On se reverzibilno i nekovalentno veže za antitrombin, sa visokim afinitetom. Katalizira antitrombinom uslovljenu inhibiciju faktora Xa i na taj način sprečava stvaranje trombina. On povećava tu sposobnost antitrombina 300 puta. Fondaparin ima 100% bioraspodivnost nakon subkutane injekcije sa poluvremenom eliminacije od 17 sati tako da se može davati jednom dnevno. Eliminira se uglavnom preko bubrega, tako da je njegovo davanje kontraindikovano ukoliko je klirens kreatinina manji od 20 ml/min. Ne izaziva heparinom uzrokovanu trombocitopeniju (HIT), tako da praćenje

broja trombocita nije neophodno. Takođe nije neophodno praćenje aktivnosti faktora Xa. Nema uticaja na aktivirano parcijalno trombotično vreme (aPTT), na aktivirano vreme zgrušavanja (ACT), na protrombinsko i trombinsko vreme. U ACS preporučuje se 2,5 mg u jednoj fiksnoj dozi. [81] Ukoliko se poredi sa enoksaparinom, njegov efekat na kombinovani ishod smrti, MI i refraktarne ishemije je isti, uz manji rizik od značajnog krvarenja. [82]

Heparini niske molekularne težine (LMWH)

To je klasa od heparina izvedenih jedinjenja sa molekularnim težinama od 2000 do 10000 daltona. Imaju balansiranu anti Xa i anti IIa aktivnost, u zavisnosti od molekularne težine, sa većom anti IIa aktivnošću sa rastom molekularne težine. Imaju drugačije farmakokinetičke osobine, antikoagulantnu aktivnost i samim tim izvesne prednosti nad nefrakcionisanim heparinom (UFH). To su: skoro kompletna apsorpcija nakon subkutane injekcije, manje vezivanje za proteine, manja aktivaciju trombocita, manji rizik od heparinom indukovane trombocitopenije (HIT), i predvidljivija akcija u zavisnosti od doze. [79] Eliminiraju se parcijalno preko bubrega, te postoji rizik od krvarenja u slučajevima oštećenja renalne funkcije, tako da ih je većina kontraindikovana u slučajevima kad je klirens kreatinina ispod 30 ml/min. Međutim, u tom slučaju, enoksaparin nije kontraindikovano, ali zahteva drugačije doziranje (npr 1 mg/kg jednom umesto dva puta dnevno). LMWH se doziraju dva puta dnevno izuzev u slučajevima visokog rizika, kada se daje bolus doza. Praćenje nivoa Xa faktora je neophodno samo u slučajevima renalne insuficijencije i gojaznosti. LMWH (primarno enoksaparin) se često koriste kod pacijenata sa PCI uprkos činjenici da im se dejstvo ne može lako pratiti. Intravenski dat enoksaparin ima drugačiji farmakokinetički i farmakodinamski profil nego kad se daje subkutano. Tada on ima brzu (3 min) i predvidljivu sposobnost antikoagulacije za 2 sata, a dozira se obično 0,5 mg/kg (subkutana doza je 1 mg/kg). Konstatovano je postojanje manje učestalosti krvarenja nego kad se daje UFH. Ukoliko se da enoksiparin pre PCI, ne treba ga ponovo davati ukoliko je od poslednje subkutane doze prošlo manje od 8 sati, a u suprotnom, dodaje se 0,3 mg/kg i.v. bolus. Prelazak sa jedne na drugu antikoagulantnu supstancu nije poželjno.

Nefrakcionisani heparin (UFH)

UFH je heterogena mešavina polisaharidnih molekula, molekularne težine od 2000 do 30000 Da. Trećina molekula sadrži polisaharidnu sekvencu koja se vezuje za antitrombin i ubrzava njegovu inhibiciju faktora Xa. Inhibicija faktora IIa zahteva da se heparin veže i za trombin i antitrombin i da ih poveže. UFH se slabo apsorbuje nakon subkutanog davanja, tako da treba da se daje intravenski. Terapeutski prozor je uzan, zahtevajući često merenje aPTT sa optimalnim ciljnim vrednostima između 50 i 75 s (1,5 do 2,5 puta veće od normale). U slučaju viših vrednosti postoji opasnost od krvarenja, bez bilo kakvog poboljšanja antitrombotskih efekata. Ukoliko je vrednosti ispod 50 s antitrombotski efekat je veoma ograničen. Preporučuje se davanje doza u zavisnosti od telesne težine pacijenta, i to od 60 do 70 IU/kg do maksimalnih 5000 IU u bolusu, praćenih kontinuiranom infuzijom od 12 do 15 IU/kg/h do maksimalnih 1000 IU na sat. Ovakav režim davanja je trenutno preporučen kao najoptimalniji, da bi se dobila ciljna vrednost aPTT. Antikoagulantni efekat UFH se gubi ubrzo nakon / (nekoliko sati) prekidanja infuzije. Tokom prvih 24 sata od prestanka tretmana, postoji rizik reaktivacije koagulacionog procesa i prolazno povećanog rizika ponavljanih ishemičkih događaja uprkos davanju aspirina. Studije koje su proučavale dejstvo samog UFH i UFH u kombinaciji sa aspirinom su pokazale znatno veću korist od kombinacije lekova, ali uz povećan rizik od krvarenja. [79] Kao i kod hirurške revaskularizacije, i u slučajevima PCI, kontinuirana heparinizacija se nakon završene procedure ne savetuje.

Direktni inhibitori trombina (bivalirudin)

Bivalirudin je jedini iz ove grupe koji je dostigao kliničku upotrebu kod PCI i pacijenata sa ACS. On se veže direktno za trombin (faktor IIa) i tako inhibira trombinom uzrokovanu konverziju fibrinogena u fibrin. Inaktivira i trombin vezan za fibrin, kao i tečnu fazu trombina. Ne vezuje se za proteine plazme, tako da mu je antikoagulantni efekat predvidljiviji. Eliminira se preko bubrega. Koagulacioni testovi (aPTT i ACT) koreliraju dobro sa koncentracijom u plazmi, tako da služe za praćenje efekta bivalirudina. Lek je inicijalno testiran u slučajevima PCI, i dokazano je da nije inferioran u odnosu na UFH, ali uz manje hemoragijskih komplikacija. [79]

Novi antikoagulansi koji su u procesu kliničkih ispitivanja

Trenutno su u toku klinička ispitivanja novih antikoagulanasa u slučajevima ACS. To su rivaroksaban i apiksaban (peroralni direktni inhibitor Xa faktora). Nakon dve faze kliničkih istraživanja primećena je pojava većeg krvarenja koje je zavisno od doza, sa izvesnim trendom smanjenja ishemijskih događaja, pogotovo u odnosu na pacijente koji su tretirani samo aspirinom. Neke od studija su prekinute zbog ekscesivnog krvarenja. Ostali medikamenti koji su pod kliničkim istraživanjem su dabigatran (direktni inhibitor trombina) i otamiksaban (intravenski direktni inhibitor Xa).

Kombinacija antikoagulacione i antitrombocitne terapije

Antikoagulantna terapija i DAPT se preporučuje kao primarni tretman tokom inicijalne faze NSTEMI-ACS. Trajanje antikoagulantne terapije je limitirano na akutnu fazu, dok se DAPT savetuje narednih 12 meseci bez obzira da li je stent implantiran. Kod 6 do 8% pacijenata sa NSTEMI-ACS postoji indikacija za dugoročnom antikoagulantnom terapijom sa antagonistima vitamina K (visok embolički rizik sa atrijskom fibrilacijom, mehanički zalisci ili VTE). Dvojna, sa aspirinom - ili trojna, sa klopidogrelom i aspirinom terapija je praćena tri do četiri puta većom incidencijom krvarenja, tako da je takva terapija veliki izazov i praktično se retko preporučuje. [70]

1.1.6.2. KORONARNA REVASKULARIZACIJA

Revaskularizacija kod NSTEMI-ACS dovodi do popuštanja simptoma, skraćuje hospitalizaciju i poboljšava prognozu. Indikacije i tajming za miokardnu revaskularizaciju, kao i izbor vrste revaskularizacije, zavisi od mnogih faktora uključujući tu i stanje samog pacijenta, prisustvo faktora rizika, komorbiditet, veličinu i ozbiljnost lezija koja se identifikuje koronarografijom.

Stratifikacija rizika mora da bude urađena što je pre moguće, da bi se identifikovali visoko rizični pacijenti i da bi im se što je više moguće skratio period do invazivnog lečenja. Međutim, pacijenti sa NSTEMI-ACS predstavljaju heterogenu grupu kako u vidu rizika tako i prognoze. Tu spadaju i nisko rizični pacijenti kojima je konzervativni tretman u početku dovoljan, ali su tu i oni koji moraju brzo biti podvrgnuti angiografiji. Zbog svega toga stratifikacija rizika je od ključnog značaja za selekciju i optimalnu strategiju lečenja. Analiza profila rizika pacijenta može biti učinjena pomoću opšte prihvaćenih

kriterijuma za visok rizik, ili koristeći različite skorirajuće sisteme kao što je npr., **GRACE Risk Score**. [83]

Invazivni ili konzervativni pristup

Mnoge studije i meta-analize su proučavale i poredile efekte invazivnog, nasuprot konzervativnom ili selektivno-invazivnom pristupu, kako kratkoročno, tako i dugoročno. Korisnost revaskularizacije je teško porediti i postoji tendencija potcenjivanja zbog različitih proporcija pacijenata koji prelaze iz jedne u drugu grupu (*crossover*). Tzv. *crossover* stopa varira od 28 do 58% i obično je posledica prelaska pacijenata iz konzervativno tretirane u revaskularizacionu grupu. Takođe, postoji problem težine same bolesti i podela na grupe. U svakom slučaju, izvesne meta-analize su pokazale prednost rutinske invazivne strategije, kako u trendu smanjenja smrtnosti, tako i u smanjenju MI. [84] Sa druge strane, tu je povećan rani rizik u pogledu značajno većeg rizika smrti i MI tokom inicijalne hospitalizacije sa rutinskom invazivnom strategijom. Druge meta-analize su pokazale značajno smanjenje rizika od smrti bilo kog uzroka (za dve godine) i nefatalnog MI (za jedan mesec) u grupama u kojima je primenjena rana invazivna strategija. Skorašnje meta-analize su pokazale značajno smanjenje smrtnosti, MI i rehospitalizacije kod pacijenata sa ACS pri invazivnoj strategiji tokom jednogodišnjeg praćenja. [85] Ta korist je uglavnom viđena kod onih pacijenata koji su imali pozitivne biomarkere (visoko rizični). Korisnost je najizraženija kod žena koje imaju pozitivne biomarkere. Kod žena sa ACS koje nemaju pozitivne biomarkere, korist je veća primenom konzervativnog tretmana, tako da se kod nisko rizičnih žena koje su troponin-negativne, preporučuje izbegavanje ranih invazivnih procedura. Takođe, skorašnje meta-analize su poredile ranu rutinsku invazivnu strategiju sa selektivnom invazivnom strategijom, i rezultati nakon petogodišnjeg praćenja su bili u prilog rutinskoj invazivnoj terapiji (razlika je bila izraženija kod visoko rizičnih pacijenata). Starost, dijabetes, prethodni miokardni infarkt, depresija ST segmenta, hipertenzija, BMI ispod 25 kg/m² ili iznad 35 kg/m², kao i sama strategija su bili nezavisni prediktori smrti i nefatalnog MI tokom praćenja. [86] Primećeno je i smanjenje kardiovaskularne smrti i MI u nisko- i srednje rizičnim grupama (za 2 do 3,8%), kao i u najrizičnijim grupama (11,1%). Sve to ukazuje da je rutinski invazivni pristup/strategija poželjniji, te da je stratifikacija rizika od ogromnog značaja pri odlučivanju o strategiji lečenja.

Optimalno vreme angiografije i intervencije

Optimalno vreme (tajming) angiografije i revaskularizacije kod pacijenata sa NSTEMI-ACS je široko proučavano (npr. kod pacijenata sa STEMI neophodan je što raniji invazivni pristup). Međutim, pacijenti sa veoma visokim rizikom, odnosno oni sa refraktarnom anginom, izraženom srčanom slabošću, po život opasnim ventrikularnim aritmijama, ili hemodinamskom nestabilnošću su isključivani iz studija, da im se ne bi oduzeo po život važan invazivni način lečenja (pacijenti sa MI u razvoju kojima je neophodan hitan – unutar 2 sata – invazivni tretman ili evaluacija bez obzira na ECG ili vrednosti biomarkera).

Tajming za angiografiju i revaskularizaciju se mora odrediti individualno na osnovu profila rizika. Pacijenti sa veoma visokim rizikom moraju biti podvrgnuti urgentnoj angiografiji (<2h). Kod onih sa visokim rizikom gde je **GRACE Risk Score** preko 140 ili oni sa najmanje jednim kriterijumom za veoma izražen rizik, treba da budu podvrgnuti invazivnoj strategiji unutar 24h. Pacijent sa nešto nižim rizikom, ali uz prisutan najmanje jedan faktor rizika karakterističnog za visoko rizične, treba da bude invazivno tretiran u toku te hospitalizacije, poželjno unutar 72h. Kod takvih pacijenata nije neophodan trenutni transport u tercijernu ustanovu, ali ga treba organizovati unutar 72h (npr. kod dijabetičara). Kod drugih nisko rizičnih pacijenata bez ponovnih simptoma, neinvazivno ispitivanje inducibilne ishemije treba da bude izvršeno pre otpusta iz bolnice, a koronarnu angiografiju treba raditi ukoliko je test pozitivan na reverzibilnu ishemiju.

Perkutana koronarna intervencija (PCI) ili koronarna bajpas hirurgija (CABG)

Nema specifičnih randomiziranih studija koje kompariraju PCI sa CABG kod pacijenata sa NSTEMI-ACS. Kod pacijenata stabilizovanih nakon ACS, izbor načina revaskularizacije se može napraviti kao i u stabilnoj koronarnoj bolesti. [87]

Kod približno jedne trećine pacijenata koronarografija će pokazati jednosudovnu bolest, zahtevajući PCI u istom aktu kod većine. Višesudovna bolest se otkriva kod oko 50% pacijenata. [87] Tu je odluka mnogo kompleksnija i mora se napraviti izbor između PCI najznačajnije lezije, stentiranja više koronarnih arterija, CABG ili kombinovanog (hibridnog) pristupa. Revaskularizaciona strategija treba da se bazira na kliničkom statusu

pacijenta, kao i na težini lezija, karakteristikama lezija i koronarnoj anatomiji i distribuciji lezija.

PCI najznačajnije (*culprit*) lezije je obično prvi izbor kod većine pacijenata sa višesudovnom bolešću. Strategija višesudovnog stentiranja nije evaluirana adekvatno randomizovanim studijama. U velikoj bazi podataka u kojoj se nalazilo preko 100.000 pacijenata sa NSTEMI-ACS i višesudovnom koronarnom bolešću, višesudovni PCI je poređen sa jednosudovnim PCI. [88] Višesudovni PCI je bio praćen nižim proceduralnim uspehom, ali sličnim morbiditetom i mortalitetom.

CABG je poređen sa PCI (koristeći posebne statističke metode) među pacijentima sa višesudovnom bolešću iz ACUTY studije. [89] Pacijenti podvrgnuti PCI su imali niži procenat moždanog udara, MI, krvarenja, bubrežne slabosti, sličan jednomesečni i jednogodišnji mortalitet, ali značajno višu stopu neplaniranih revaskularizacija za isti period.

PCI najznačajnije (*culprit*) lezije najčešće ne zahteva konzilijarno donošenje odluke, već se odluka donosi odmah od strane interventnog kardiologa nakon angiografije. [87] Međutim, protokoli bazirani na **SYNTAX Score** moraju biti dizajnirani od strane konzilijuma svake institucije, definišući specifične anatomske kriterijume i donoseći odluke da li se datom pacijentu treba uraditi PCI u istom aktu ili je neophodno pacijenta prebaciti direktno na kardiohirurgiju. [90] Nakon PCI najznačajnije lezije, pacijenti sa višim **SYNTAX Score**-om moraju biti opservirani od strane kardiološko-kardiohirurškog konzilijuma, u svetlu funkcionalne evaluacije preostalih lezija. To takođe uključuje i utvrđivanje komorbiditeta i individualnih karakteristika svakog pacijenta.

Hirurška revaskularizacija miokarda (CABG)

Broj pacijenata sa NSTEMI-ACS koji se podvrgava hirurškoj revaskularizaciji srčanog mišića tokom iste, inicijalne hospitalizacije je oko 10%. [91] I dok je korist od PCI kod pacijenata sa NSTEMI-ACS u korelaciji sa ranom intervencijom, korist od CABG je veća kada pacijenti mogu biti operisani nekoliko dana nakon medikamentne stabilizacije u zavisnosti od individualnog rizika. Pošto nema randomizovane studije kojom se poredi rana sa odloženom CABG strategijom, opšti je stav da se sačeka 48 do 72h kod pacijenata koji imaju PCI najznačajnije lezije, i imaju dodatnu značajnu i tešku koronarnu bolest. U

velikoj bazi podataka neselektovanih pacijenata primljenih zbog ACS, izvođenje ranog CABG, čak i kod visoko rizičnih pacijenata, bilo je praćeno veoma niskim hospitalnim mortalitetom. [92] U CRUSADE i ACTION registrima pacijenata sa NSTEMI, pokazano je odsustvo značajne razlike u ishodu kod pacijenata koji su podvrgnuti ranoj (unutar 48h) i kasnoj (>48h) hirurgiji, mada se CABG odlagao češće kod rizičnijih pacijenata, što sugeriše da bi se vreme intervencije moralo određivati multidisciplinarnim kliničkim prosuđivanjem. [93] U svakom slučaju, kod pacijenata koji su izabrani da im se radi CABG, vreme intervencije treba biti individualno procenjivano prema simptomima, hemodinamskoj stabilnosti, koronarnoj anatomiji, izazvanoj ishemiji ili na osnovu merenja rezerve protoka. U slučajevima sa ponavljanom razvijajućom ishemijom, ventrikularnim aritmijama ili hemodinamskom nestabilnošću, CABG treba uraditi odmah. CABG treba uraditi u toku iste hospitalizacije kod pacijenata sa oboljenjem glavnog stabla leve koronarne arterije (LMCAD) ili trosudovnom bolešću koja zahvata proksimalnu levu silaznu koronarnu arteriju (LAD). Pri takvom odlučivanju važno je razmotriti i rizike od krvarenja u slučajevima hirurgije, pošto su bolesnici tretirani agresivnom antitrombocitnom terapijom. [94,95] Međutim, dobijanje trostruke ili dvostruke antitrombocitne terapije mora biti razmatrano samo kao relativna kontraindikacija za ranu koronarnu bajpas hirurgiju, i zahteva specijalne hirurško-anesteziološke mere da bi se minimiziralo krvarenje. Kod pacijenata kojima je neophodna hitna hirurgija pre perioda prestanka delovanja date antitrombocitne terapije, smatra se da OPCAB (*off-pump* CABG - hirurška revaskularizacija miokarda bez korišćenja vantelesnog krvotoka) ili minimalizovani kardiopulmonalni sistemi, tehnike spasavanja krvi i transfuzija trombocita, moraju biti upotrebljeni da minimiziraju rizik od krvarenja i posledica krvarenja.

Perkutana koronarna interventna (PCI) tehnika

Ishod nakon PCI kod NSTEMI-ACS pacijenata se znatno popravio nakon upotrebe antitrombotske i antiagregacione terapije. Implantacija stenta u tim uslovima dovodi do veoma efikasnog sprečavanja naglog zatvaranja koronarne arterije i restenoza. Bezbednost i efikasnost DES (lekom obloženih stentova) još nije adekvatno testirana kod specifične populacije, mada pacijenti sa skorašnjim NSTEMI-ACS čine do 50% pacijenata u svim PCI studijama. Zbog aktivacije trombocita i inflamatorne pozadine ACS, rezultati implantacije DES mogu biti veoma različiti nego kod stabilnih stentova. Međutim, HORIZONS AMI

studija - randomizirana studija koja poredi DES sa *bare-metal* stentovima (BMS) kod pacijenata sa STEMI, nije pokazala bilo kakav razlog za brigu, ali je pokazala konzistentno smanjenje restenoza i neočekivanih ponovnih revaskularizacija nakon implantacije DES. [96] Zbog nedostatka randomiziranih studija kod NSTEMI-ACS, odluka o upotrebi određenog stenta - BMS ili DES - se bazira na individualnoj proceni eventualne koristi i rizika. [97] DAPT je neophodna narednih 12 meseci bez obzira na tip stenta. Kod pacijenata kojima je neophodna dugotrajna antikoagulantna terapija, treba razmotriti implantaciju BMS, balon-angioplastiku ili CABG da bi se smanjilo trajanje trostruke terapije na 1 mesec. Korišćenje aspiracione trombektomije kod pacijenata sa NSTEMI je moguće, međutim, korist od takvog pristupa nije prospektivno studirana u randomiziranim studijama kod pacijenata sa NSTEMI-ACS. [98]

1.1.7. STRATEGIJA LEČENJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

Strategija lečenja omogućuje standardizaciju rutinskog kliničkog rada povećavajući kvalitet samog lečenja i nege. Međutim, individualne karakteristike samih pacijenata zahtevaju izvesna odstupanja od strategije s obzirom na činjenicu da bolesnici sa ACS predstavljaju heterogenu grupu sa različitim stepenom rizika (rizika od smrtnog ishoda, MI, ponovnog MI). Za svakog pacijenta je neophodno individualno prilagođavanje i donošenje odluka uzimajući u obzir kliničko stanje bolesnika, istoriju bolesti, komorbiditet, starost, pol, nalaz pri prijemu i dostupne farmakološke i nefarmakološke terapijske opcije. [99]

Nakon postavljanja dijagnoze ACS i inicijalnog medikamentoznog tretmana, pristupa se ustanovljavanju rizika ishemije (**GRACE Risk SCORE**) i krvarenja (**CRUSADE SCORE**). Utvrđivanje rizika je važna komponenta u procesu donošenja odluka i podložno je stalnom preispitivanju i eventualnom menjanju. Ono obuhvata utvrđivanje rizika od ishemije i krvarenja. Faktori rizika za krvarenje i ishemiju se međusobno prepliću u značajnoj meri, tako da pacijenti sa visokim ishemijskim rizikom imaju i visok rizik od krvarenja što bitno utiče na izbor medikamenata i njihovo doziranje, kao i izbor mesta punkcije arterije pri angiografiji.

1.1.7.1. INVAZIVNA STRATEGIJA

Kateterizacija srca sa revaskularizacijom pokazuje značajno poboljšanje kratkoročnog i dugoročnog ishoda i prevenira ponovnu ishemiju. Faktori rizika koji predviđaju dugoročni benefit invazivne strategije su: elevacija troponina, dijabetes, depresija ST segmenta, bubrežna slabost... Preporuke za izbor načina revaskularizacije u ACS su slične onima za elektivne revaskularizacione procedure. Kod pacijenata sa jednosudovnom bolešću indikovano je PCI sa stentiranjem lezije. Kod pacijenata sa višesudovnom bolešću, odluka za PCI ili CABG se pravi individualno prema institucionalnim protokolima dizajniranim od strane takozvanog tzv. „srčanog tima“. Sekvencionarni pristup koji podrazumeva stentiranje najznačajnije *culprit* lezije praćen elektivnom hirurškom revaskularizacijom (CABG) sa dokazom ishemije i/ili nakon funkcionalnog ispitivanja (FFR) manje značajnih lezija, može imati prednost u pojedinim slučajevima.

Invazivna strategija podrazumeva takvo delovanje u prvih 72h od uspostavljanja dijagnoze, i ona može biti: urgentna invazivna (unutar 120 min) i rana invazivna (do 24h). Strategija takođe može biti primarno konzervativna. Optimalno vreme zavisi od rizičnog profila individualnog bolesnika i može se utvrditi proučavanjem nekoliko varijabli.

Urgentna invazivna strategija (< 120 minuta od prvog medicinskog kontakta)

Rezervisana je za pacijente sa izrazito velikim rizikom. Ti pacijenti se karakterišu: refraktarnom anginom (koja ukazuje na MI u razvoju bez ST abnormalnosti) ili rekurentnom anginom bez obzira na intenzivni antianginozni tretman udružena sa ST depresijom (2mm) i dubokim negativnim T talasima ili kliničkim simptomima srčane slabosti ili hemodinamske nestabilnosti (kardiogeni šok) ili po život opasnim aritmijama (ventrikularna fibrilacija ili ventrikularna tahikardija)

Rana invazivna strategija (< 24h od prvog medicinskog kontakta)

Većina pacijenata inicijalno reaguje na antianginozni tretman, ali su pod visokim rizikom i potrebna im je koronarografija i revaskularizacija. Visoko rizični pacijenti su pacijenti sa STEMI i oni identifikovani uz pomoć **GRACE SCORE** (preko 140) ili ukoliko je prisutan najmanje jedan kriterijum primarno visokog rizika, i oni moraju biti podvrgnuti invazivnoj evaluaciji u toku prvih 24 sata. Kriterijumi za visok rizik mogu biti:

- primarni - relevantni porast ili pad troponina i dinamičke promene ST segmenta ili T talasa bez obzira da li su praćene simptomima ili ne, i
- sekundarni - diabetes mellitus, bubrežna slabost definisana kao utvrđena stopa glomerularne filtracije ispod 60 ml/min/1,73m², snižena funkcija leve komore definisana kao ejectiona frakcija ispod 40%, rana postinfarktna angina, prethodni PCI ili CABG, intermedijaran ili visok **GRACE Risk SCORE**.

Kasna invazivna strategija (< 72h nakon prvog medicinskog kontakta)

Kod pacijenata sa nižim rizikom i bez ponavljanja tegoba, može se planirati angiografija u vremenu od 72h, što znači da takvi pacijenti podležu elektivnoj invazivnoj evaluaciji u toku iste hospitalizacije u zavisnosti od lokalnih uslova.

1.1.7.2. KONZERVATIVNA STRATEGIJA

Ova strategija podrazumeva ili elektivnu koronarografiju ili ne podrazumeva angiografiju. Pacijenti koji ispunjavaju sve od sledećih kriterijuma se moraju klasifikovati kao nisko rizični i ne treba da rutinski bivaju podvrgnuti ranoj invazivnoj evaluaciji. To su bolesnici bez ponavljanog javljanja bola u grudima, bez znakova srčane slabosti, bez abnormalnosti na inicijalnom ili drugom ECG pregledu (nakon 6 do 9 sati od prijema), bez rasta nivoa troponina (na prijemu i nakon 6 do 9 sati) i bez izazvane (inducibilne) ishemije.

Nizak rizik utvrđen skoriranjem doprinosi donošenju odluke o izboru konzervativne strategije. Dalji tretman ovakvih pacijenata je isti kao i kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću. [100]

1.2. HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA

1.2.1. KORONARNA HIRURGIJA (CABG)

Hirurška revaskularizacija miokarda predstavlja jedan od načina uspostavljanja normalnog protoka krvi kroz obolele koronarne arterije hirurškim putem. Danas je uobičajeno da se naziva koronarnom bajpas hirurgijom (CABG) i odnosi se na premošćavanje obolelih, suženih ili okludiranih segmenata koronarnih arterija sa ciljem uspostavljanja protoka distalno od mesta suženja koronarne arterije i dovođenja arterijske krvi u srčani mišić sa neadekvatnim snabdevanjem kiseonikom.

Osnovna metoda hirurške revaskularizacije miokarda danas je direktna hirurška revaskularizacija ili CABG. Smatra se da je prvu hiruršku revaskularizaciju miokarda uradio tim Roberta Geca 1960. godine kada je implantirana unutrašnja mamarna arterija na desnu koronarnu arteriju. Negde u isto vreme ili nešto ranije, rađene su i endarterektomije, sa ili bez pač plastike koronarne arterije. Kolesov je 1964. godine implantirao levu unutrašnju mamarnu arteriju na LAD koristeći standardnu hiruršku tehniku, a Favaloro je 1967. godine iskoristio venski graft (koristeći autolognu venu safenu).

CABG je danas najčešća hirurška procedura u svetu, sa veoma malim rizikom i mortalitetom od oko 1% (u elektivnim slučajevima). Značaj ovakvog lečenja je izrazito veliki, imajući u vidu činjenicu da oko 75% nelečenih pacijenata sa koronarnom bolešću umre za pet godina.

Najčešće, koronarna bajpas hirurgija podrazumeva korišćenje kardiopulmonalnog bajpasa (CPB), sa zaustavljanjem srčanog rada u dijastoli koristeći različite kardioplegične solucije koje se daju u koren aorte. Moguće je takođe kreirati distalne anastomoze koristeći CPB, ali bez zaustavljanja srčanog rada u dijastoli (tzv. *on-pump beating heart*). U poslednjih petnaestak godina se sve više koristi tzv. *off-pump* hirurgija, kada se uz pomoć koronarnih stabilizatora, pozicionera srca i intrakoronarnih šantova kreiraju anastomoze graftova sa koronarnim arterijama bez upotrebe vantelesne cirkulacije. Izbor procedure pre svega zavisi od hirurškog tima, mesta gde se procedura izvodi, kao i od samog pacijenta, njegove koronarne anatomije i komorbiditeta.

Indikacije za CABG pre svega zavise od stepena koronarne bolesti i od simptomatologije pacijenta. Da bi doneli odluku o tome da li je CABG indikovano, neophodno je da se zna korist same procedure kod određenog pacijenta, a ta korist može biti povećanje preživljavanja pacijenta, sprečavanje srčane slabosti, prestanak anginoznih tegoba kao i poboljšanje kvaliteta života. Zbog toga danas postoje preporuke izdate od strane američkih i evropskih kardioloških i kardiohirurških udruženja koje se objavljuju u vodećim kardiološkim časopisima i koje su bazirane na proceni vodećih svetskih stručnih timova, a na osnovu pre svega velikih randomizovanih studija koje su sprovedene u određenom vremenskom periodu (*evidence-based guidelines*). Pošto pored hirurške revaskularizacije miokarda postoje i medikamentozna terapija (konzervativni način lečenja koronarne bolesti) i invazivna kardiološka terapija (perkutana koronarna interventna

revaskularizacija), neophodno je videti koje su prednosti, a koji nedostaci svih ovih vidova lečenja. U principu, osnovno pravilo je da što je pacijent bolesniji (što ima izraženiju koronarnu bolest, lošiju funkciju leve komore, trosudovnu koronarnu bolest, oboljenje glavnog stabla leve koronarne arterije), to je hirurški način lečenja adekvatniji i dovodi do najboljih rezultata u smislu povećanja preživljavanja, prestanka anginoznih tegoba i poboljšanja kvaliteta života pacijenta, poboljšanja funkcije leve komore ili bar sprečavanja napredovanja srčane slabosti, smanjenja incidence nefatalnih miokardnih infarkta i sl.

1.2.2. HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA U ACS

American College of Cardiology Foundation (ACCF) i *American Heart Association (AHA)* zajednički donose preporuke - vodiče u oblasti kardiovaskularnih bolesti još od 1980. godine, i povremeno ih osavremenjuju. Sve preporuke se donose na osnovu stepena dokaza, i generalno su prihvaćene u celom svetu. Na osnovu ovakvih preporuka se donose odluke o lečenju pacijenata.

Danas se preporučuje multidisciplinarni pristup i to formiranjem "srčanog tima", koji se sastoji od interventnog kardiologa i kardiohirurga kao i anesteziologa u nekim institucijama koji proučavaju pacijentovo stanje i koronarnu anatomiju, **STS** i **SYNTAX Score** i određuju šta je bolje za pacijenta, da li PCI, CABG ili dalji medikamentozni tretman, odnosno diskutuju o revaskularizacionim opcijama za datog pacijenta, pre nego što se izabere strategija lečenja. Smatra se da ovakav pristup dovodi do značajnog sniženja mortaliteta pogotovo kod pacijenata sa kompleksnom koronarnom bolešću.

1.2.2.1. PREPORUKE ZA HITAN CABG U AC

Hirurška revaskularizacija miokarda kod pacijenata sa akutnim miokardnim infarktom se radi samo u određenim slučajevima i to pre svega zbog raširenosti upotrebe fibrinolitičke terapije, kao i primarnih perkutanih intervencija. U slučaju STEMI, učestalost hitnih hirurških revaskularizacija varira od 3 do 11%. [101,102,103] CABG se radi u slučajevima oboljenja glavnog stabla leve koronarne arterije, trosudovne koronarne bolesti, postojanja ishemije i nakon PCI ili u slučajevima neuspešne PCI (ukoliko su koronarne arterije graftabilne), u slučajevima kada je koronarna anatomija takva da PCI

procedura nije moguća, kod mehaničkih komplikacija STEMI, u izvesnim slučajevima kardiogenog šoka. Analizom pacijenata kojima je bila indikovana hirurška revaskularizacija u ACS, videlo se da se radi uglavnom o dijabetičarima sa kompleksnom koronarnom anatomijom, a mortalitet u tim slučajevima je bio jednak mortalitetu pacijenata kojima je rađena perkutana procedura. Predlaže se da se uvek razmotri hirurški način revaskularizacije kod svih onih pacijenata kod kojih nije moguća kompletna perkutana revaskularizacija. [104,105,106]

Kada se govori o mortalitetu, u slučaju hitnih CABG operacija, on je viši nego kod manje urgentnih i elektivnih operacija i u zavisnosti od studija, kreće se od 1,2 do 26%. [107,108,109,110] Ukoliko se radi o pacijentima u kardiogenom šoku sa mehaničkom komplikacijom miokardnog infarkta, mortalitet može biti još viši.

Optimalno vreme za hiruršku revaskularizaciju kod pacijenata sa STEMI je i dalje nepoznato. Uglavnom je jasno da je, ukoliko se uradi primarna hirurška revaskularizacija unutar 6 sati od pojave simptoma, mortalitet najniži.

ACCF i AHA preporučuju:

a) hitan (*emergency*) CABG treba raditi kod svih pacijenata sa akutnim miokardnim infarktom (AIM) kod kojih primarna PCI nije uspela ili se ne može sprovesti, stičući da je koronarna anatomija odgovarajuća za CABG, a ako postoji perzistentna ishemijska značajnog dela miokarda u miru i/ili postoji hemodinamska nestabilnost refraktarna na svu nehiruršku terapiju. [104,105,107] CABG treba raditi i kod pacijenata kod kojih je neophodna operacija zbog mehaničkih komplikacija akutnog miokardnog infarkta. Ista preporuka važi i za pacijente koji su u kardiogenom šoku, bez obzira na vreme proteklo od pojave simptoma [105,106]. , kao i za pacijente sa po život opasnim ventrikularnim aritmijama za koje se smatra da su ishemijskog porekla, u prisustvu oboljenja glavnog stabla leve koronarne arterije (suženje preko 50%) ili trosudovne koronarne bolesti. [111]

b) CABG se može koristiti kao metod revaskularizacije kod pacijenata sa višesudovnom koronarnom bolešću koji imaju rekurentnu anginu ili miokardni infarkt unutar 48h od pojave STEMI, kao alternativa za odloženu revaskularizaciju. [107]

c) hitan CABG ne treba raditi kod pacijenata sa perzistentnom anginom i malom površinom vijabilnog miokarda koji su hemodinamski stabilni. Takođe, se ne treba raditi kod pacijenata kod kojih postoji uspešna epikardijalna reperfuzija sa neuspešnom mikrovaskularnom reperfuzijom.

1.2.2.2. PREPORUKE ZA CABG NAKON NEUSPELE PCI

U veoma retkim slučajevima, nakon neuspešno izvedene PCI, neophodno je uraditi hitnu hiruršku revaskularizaciju miokarda, i prema različitim studijama, to se dešava u 0,4 do 0,8% perkutanih intervencija. [112,113,114,115] Indikacije za hitan CABG u ovim slučajevima su: akutno zapušenje koronarne arterije, preteće zapušenje koronarne arterije, disekcija koronarne arterije, perforacija koronarne arterije kao i malfunkcija opreme za PCI (fragmentacija vodiča, pomeranje stenta, nemogućnost otvaranja stenta i sl ...) [118,119,120,121,122,123,124]

ACCF i AHA preporučuju:

a) hitan CABG treba uraditi nakon neuspele PCI u prisustvu postojanja ili razvijanja ishemije ili zbog preteće okluzije koronarne arterije sa značajnom veličinom ugroženog miokarda, kao i iz hemodinamskih razloga zbog oštećenja koagulacionog sistema, ali samo kod onih pacijenata kojima nije rađena ranije sternotomija,

b) hitan CABG se može uraditi nakon neuspele PCI radi vađenja stranog tela (obično žice - vodiča),

c) hitan CABG se može razmatrati nakon neuspele PCI zbog hemodinamskih razloga kod pacijenata kod kojih je ranije rađena sternotomija,

d) hitan CABG ne treba raditi nakon neuspele PCI u odsustvu ishemije ili preteće okluzije, kao i u slučajevima kada je revaskularizacija nemoguća zbog ciljne anatomije ili nemogućnosti mikrovaskularne reperfuzije.

1.2.2.3. PREPORUKE ZA PREOPERATIVNU ANTITROMBOCITNU TERAPIJU

Preporuke nam govore da aspirin u dozama od 100 do 325 mg treba dati CABG pacijentima preoperativno. U elektivnim slučajevima, klopidogrel i tikagrelor treba ukinuti

najmanje pet dana pre operacije, a prasugrel najmanje 7 dana. Ukoliko se radi o urgentnim pacijentima, klopidogrel i tikagrelor treba ukinuti najmanje 24h pre kardiohirurške revaskularizacije. Kod pacijenata kod kojih je neophodan CABG, kratko delujuće inhibitore glikoproteina IIb/IIIa (eptifibatid ili tirofiban) treba obustaviti najmanje 2 do 4h pre hirurgije, a abciximab - najmanje 12h. U urgentnim slučajevima razumno je raditi hiruršku revaskularizaciju i unutar pet dana od davanja klopidogrela i tikagrelora, odnosno unutar sedam dana od davanja prasugrela.

Aspirin je antitrombocitni agens koji uzimaju gotovo svi koronarni bolesnici, terapija se ne prekida pre CABG, sa vrlo malo povećanim rizikom od krvarenja. Treba ga dati i pacijentima koji ga preoperativno nisu dobijali (naravno ukoliko ne postoje kontraindikacije za njegovo davanje), jer značajno smanjuje operativni morbiditet i mortalitet. [126]

Mada davanje tienopiridina (klopidogrel i prasugrel) poboljšava ishod pacijenata sa nestabilnom anginom i miokardnim infarktom, njihova upotreba dovodi do povećanog rizika od krvarenja nakon CABG i povećane upotrebe transfuzija, što samim tim značajno povećava rizik od hirurške revaskularizacije. [127,128]. Rizik od značajnog krvarenja, perikardne tamponade i reintervencija je značajno povećan ukoliko se CABG radi unutar 24h od ukidanja klopidogrela. [129,130] Ukoliko se CABG uradi nakon više od 5 dana od prestanka uzimanja klopidogrela, konstatovano je da ne postoji povećano krvarenje kao ni povećana potreba za transfuzijama. Koliki je rizik od krvarenja nakon CABG između prvog i četvrtog dana od prestanka davanja klopidogrela, manje je poznato. [129,131] U svakom slučaju, savetuje se da se operacija odloži za pet dana od poslednje doze klopidogrela. Prasugrel nosi još veći rizik od krvarenja nakon CABG, tako da se predlaže odlaganje operacije za 7 dana. [65] Tikagrelor obezbeđuje bržu, efikasniju i konstatniju inhibiciju agregacije trombocita, ali i mnogo brži oporavak trombocitne funkcije nakon prestanka davanja od klopidogrela. [132] Međutim mnoge kliničke studije nisu uspele da pokažu da je taj oporavak brži, te se predlaže odlaganje CABG za 5 dana i nakon davanja tikagrelora. [67]

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Polazeći od hipoteze da hirurška revaskularizacija predstavlja efikasan i bezbedan način lečenja bolesnika sa ACS koji su na dvojnoj antitrombocitnoj terapiji koji ne nosi sa sobom povećan rizik od povećanih transfuzija i krvarenja, kao ni povećan mortalitet i morbiditet, postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja:

1. ispitati da li je učestalost komplikacija hirurškog lečenja veća kod bolesnika koji su hitno operisani unutar pet dana od davanja poslednje doze klopidogrela, od učestalosti komplikacija kod pacijenata koji su operisani u istoj hospitalizaciji kada je rađena koronarografija, ali nakon pet ili više dana od poslednje doze klopidogrela,
2. utvrditi da li bolesnici koji se podvrgavaju hitnoj hirurškoj revaskularizaciji srčanog mišića unutar pet dana od davanja poslednje doze klopidogrela više krvare od bolesnika kod kojih je prošlo pet ili više dana od davanja poslednje doze klopidogrela, kao i da li je količina transfuzija eritrocita, trombocita i drugih derivata krvi veća kod bolesnika koji su operisani unutar pet dana od davanja poslednje doze klopidogrela,
3. utvrditi da li je trajanje ukupne hospitalizacije kao i trajanje boravka u intenzivnoj nezi veće kod bolesnika koji su operisani unutar pet dana od davanja poslednje doze klopidogrela.

3. MATERIJAL I METOD ISTRAŽIVANJA

Istraživanjem koje je osmišljeno kao kohortna studija, obuhvaćeno je 180 bolesnika operisanih u *Institutu za Kardiovaskularne bolesti Vojvodine* u Sremskoj Kamenici (Novi Sad) i *Klinici za Kardiohirurgiju Kliničkog Centra Srbije* u Beogradu u periodu od aprila 2008. godine do decembra 2016. godine. Ispitivanu populaciju čine bolesnici sa ACS bez obzira da li se radilo o nestabilnoj angini ili miokardnom infarktu sa ili bez ST elevacije, odnosno oni koji su zbog ACS primljeni na kliniku/e i koji su, nakon urađene koronarografije, operisani u istoj hospitalizaciji od strane jednog hirurškog tima. To su bolesnici kojima je nakon davanja dvojne antitrombocitne terapije (aspirin + klopidogrel) urađena koronarografija, posle koje je zaključeno da je indikovana što hitnija hirurška revaskularizacija srčanog mišića.

Svim bolesnicima su urađene rutinske laboratorijske analize (kompletna krvna slika i biohemijske analize krvi) kao i elektrokardiografski i ehokardiografski pregled pre operacije.

Kriterijum za uključenje u studiju bile su godine starosti (preko 18 godina) i hirurška revaskularizacija srčanog mišića u istoj hospitalizaciji u kojoj je rađena koronarografija pre koje je data dvojnna antitrombocitna terapija.

Iz istraživanja su bili isključeni bolesnici koji su bili ranije kardiohirurški operisani, oni kod kojih nije korišćen kardiopulmonalni bajpas u toku hirurške revaskularizacije, oni koji su bili podvrgnuti kombinovanim kardiohirurškim procedurama (valvularna + koronarna hirurgija), kao i oni sa mehaničkim komplikacijama akutnog miokardnog infarkta (ruptura interventrikularnog septuma, papilarnog mišića, slobodnog zida leve komore ...).

Bolesnici koji su ispunjavali kriterijume za ulazak u studiju podeljeni su u 2 grupe:

1. prvu ili studijsku grupu (grupu 1) čine bolesnici koji su operisani unutar pet dana (od prvog do četvrtog dana) od davanja poslednje doze klopidogrela ili od dana kada je rađena koronarografija, odnosno oni kod kojih je zaključeno da postoji veoma veliki rizik od odlaganja kardiohirurške operacije bilo zbog hemodinamske nestabilnosti, bilo zbog nalaza koronarografije. U ovoj grupi je bilo 94 bolesnika.

2. drugu ili kontrolnu grupu (grupa 2) čine bolesnici kod kojih je nakon koronarografije postavljena indikacija za hirurškom revaskularizacijom u istoj hospitalizaciji, ali je sačekano pet ili više dana od davanja poslednje doze klopidogrela, pa je tek onda urađena hirurška revaskularizacija srčanog mišića. U ovoj grupi je bilo 86 bolesnika.

Za sve pacijente su preoperativno prikupljeni:

- standardni demografski podaci komorbiditet,
- podaci o kliničkoj prezentaciji bolesnika,
- podaci sa koronarografije,
- **SYNTAX Score, EuroSCORE, CRUSADE Bleeding Score, HAS-BLEED Score,**
- elektrokardiografski i ehokardiografski pregled pre operacije.

Bolesnicima su praćene sledeće varijable u intra- i postoperativnom periodu:

- broj bajpaseva,
- trajanje vantelesne cirkulacije,
- količina postoperativno drenirane krvi,
- količina transfundovanih eritrocita, trombocita, sveže smrznute plazme i krioprecipitata,
- broj dana ležanja u intenzivnoj nezi,
- trajanje postoperativne i ukupne hospitalizacije,
- postoperativne komplikacije,
- ishod lečenja.

Anestezija (uvod i održavanje)

Bolesnici su premedicirani midazolamom 5mg intramuskularno, 45 minuta pre uvoda u anesteziju, a potom su plasirane dve periferne intravenske kanile (14 ili 16 G). Indukcija je vršena midazolamom 5mg, etomidatom 0,2 mg/kg ili propofolom 50-80 mg,

kao i sufentanilom 50-100 mikrograma. Intubacija je vršena nakon relaksacije rocuronijumom u dozi od 0,8 mg/kg. Održavanje anestezije je vršeno mešavinom gasova (kiseonika i vazduha) uz sevofluran. Davana je i kontinuirana infuzija sufentanila u dozi od 1 mikrogram/kg/h. Monitoring se sastojao od direktnog merenja arterijskog pritiska uz pomoć arterijske kanile plasirane u radijalnu ili brahijalnu arteriju, merenja centralnog venskog pritiska preko katetera (tolumenski i visoko protočni) plasiranog u desnu ili levu jugularnu venu, elektrokardiograma koji je praćen u dva odvoda, transezofagealne ehokardiografske sonde, kao i urinarnog katetera. Intraoperativno, srednji arterijski pritisak je održavan preko 65 mmHg, uz frekvencu do 100 /min, centralni venski pritisak od 8-12 cm Hg. Koncentrovani eritrociti su davani intraoperativno ako je hemoglobin bio manji od 9gr/l, a plazma, krioprecipitat plazme i trombociti su davani nakon završene operacije ukoliko je postojala sumnja da će pacijent značajnije krvariti ili ukoliko je postojala postoperativno veća drenaža (preko 200 ml/sat). Antibiotička terapija preoperativno se sastojala u davanju cefazolina 2,0 gr, a zatim na 8h po 1 gram - ukupno 48 sati. Svi bolesnici su intraoperativno dobijali traneksamičnu kiselinu 30 mg/kg kao prolongiranu infuziju. Postoperativno, prolongirana inotropna potpora se definisala kao inotropna potpora duža od 48h. Prolongirana mehanička ventilacija se definisala kao mehanička ventilacija duža od 72h.

Hirurška tehnika

Hirurške procedure su sprovedene od strane jednog hirurškog tima. Nakon medijalne sternotomije i pažljive hemostaze, otvara se perikard i vrši se prva inspekcija srca i aorte. Pažljivo se uklanja timus i okolno masno tkivo, a nakon toga otvora se levi pleuralni prostor uz inspekciju pluća. Potom se pristupa vađenju unutrašnje mamarne arterije sa leve strane ukoliko klinička situacija ne diktira inicijalno stavljanje pacijenta na vantelesni krvotok (u slučajevima izrazite hemodinamske nestabilnosti, izrazite *on-going* ishemije miokarda ili kardiogenog šoka). Za to vreme se pripremaju venski graftovi korišćenjem vene safene magne (VSM) u potrebnoj dužini sa jedne ili obe noge. Ukoliko je pacijent morao biti odmah stavljen na vantelesni krvotok, kao graft su korišćene samo vene (VSM). Nakon završene pažljive hemostaze, daje se nefrakcionisani heparin u dozi od 3 mg/kg kroz centralni venski kateter (do postizanja ACT-a većeg od 480s). Sledi stavljanje dva šava duvankese (od polipropilena 3.0) na ascedentnu aortu neposredno ispod

mesta odvajanje brahiocefaličnog trunkusa i kanulacija ascendentne aorte aortnom kanilom uz uspostavljanje dovodne arterijske linije. Potom sledi postavljanje istog šava na aurikulu desne pretkomore i kanulacija dvostepenom venskom kanilom uz uspostavljanje drenažne venske linije, čime se uspostavlja sistem vantelesne cirkulacije. Korišćeno je kristaloidno punjenje (*priming*) i membranski oksigenator. Po otpočinjanju vantelesnog krvotoka kontroliše se kvalitet graftova, stavlja se linija za kardioplegiju u ascendentnu aortu koja se potpuno oslobađa od okolnih struktura. Nakon postizanja punog vantelesnog protoka (u normotermiji) uz održavanje srednjeg arterijskog pritiska na preko 60 mmHg i nakon potpunog pražnjenja srca, sledi stavljanje kleme na ascendentnu aortu i davanje kristaloidne kardioplegične solucije (sa sadržajem kalijuma od 20 do 25 mmol/l) do postizanja dijastolnog srčanog aresta (obično oko 10 ml/kg kardioplegične solucije inicijalno). Vršiti se inspekcija koronarnih krvnih sudova i nakon određivanja mesta anastomoza, pristupa se ušivanju distalnih venskih, a nakon toga i arterijskih anastomoza polipropilenskim koncem 7.0 ili 8.0. što pre svega zavisi od kvaliteta i veličine koronarnih krvnih sudova, kao i graftova. Po postavljanju distalnih anastomoza, sledi deklemovanje aorte, postavljanje parcijalne kleme na ascendentnu aortu i ušivanje proksimalnih venskih anastomoza polipropilenom 6.0, deaeracija graftova, puštanje parcijalne kleme i kontrola hemostaze na anastomozama. U međuvremenu se po potrebi čini defibrilacija srca, ukoliko srce spontano ne proradi. Nakon toga sledi pažljivo i postepeno odvajanje od vantelesnog krvotoka, dekanulacija, uspostavljanje pažljive hemostaze, postavljanje epikardijalnih elektroda za privremenu elektrostimulaciju, pleuralnog i medijastinalnog drena i zatvaranje sternuma žičanim šavovima, a nakon toga ušivanje operativne rane po slojevima.

Nakon operacije svi pacijenti se smeštaju na odeljenje intenzivne nege, mehanički se ventiliraju, na kontinuiranom monitoringu sa određivanjem vitalnih parametara (arterijski pritisak, puls, centralni venski pritisak, kontinuirani ECG monitoring, pulsna oksimetrija ...), sa merenjem satne diureze, medijastinalne kao i pleuralne drenaže. Ekstubacija se vrši shodno kriterijumima za ekstubaciju. Po ekstubaciji i hemodinamskoj stabilizaciji, pacijenti se najpre premeštaju na odeljenje poluintenzivne nege, a kasnije i na postoperativno odeljenje, odakle su otpušteni sa klinike.

Statistička analiza

Od metoda deskriptivne statistike za prikaz numeričkih podataka korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) uz mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost). Atributivni podaci su prikazani apsolutnim i relativnim učestalostima. Normalnost raspodele ispitana je primenom **Kolmogorov-Smirnov testa**. Razlike između grupa ispitivane su primenom **Student-ovog t-testa** i **Testa sume rangova** (za numeričke podatke u zavisnosti od normalnosti raspodele) ili **Hi-kvadrat testom** i **Fischer-testom** (za atributivne podatke u zavisnosti od numeričkih ograničenja). Za analizu prediktora pojave ispitivanih događaja (transfuzija, komplikacije) korišćena je univarijantna i multivarijanta logistička regresiona analiza, uz izračunavanje relativnog rizika i 95% intervala poverenja. Statistička analiza je uradjena korišćenjem statističkog programa SPSS (SPSS for Windows, release 24.0, SPSS, Chicago, IL).

4. REZULTATI

Rezultati studije su prikazani u tri dela.

Prvi deo prikazuje rezultate poređenja studijske grupe 1 (pacijenti koji su operisani do petog dana od koronarografije, odnosno do petog dana od davanja poslednje doze klopidogrela) i studijske grupe 2 (oni koji su operisani petog dana i nakon 5 dana, ali u okviru iste hospitalizacije kada je rađena koronarografija). U drugom delu su prikazani rezultati ispitivanja prediktora za davanjem transfuzija, dok su u trećem delu prikazani rezultati ispitivanja prediktora pojave postoperativnih komplikacija. Smrtnih ishoda nije bilo ni u jednoj grupi.

4.1. POREĐENJE GRUPE 1 SA GRUPOM 2

Ukupno je bilo 180 pacijenata u obe grupe. U prvoj grupi je bilo 94 pacijenta (oni koji su operisani od prvog do četvrtog dana nakon dobijanja poslednje doze klopidogrela, odnosno nakon koronarografije), dok je u drugoj grupi bilo 86 pacijenata (oni kojima je poslednja doza klopidogrela data pre više od 4 dana). Nije bilo mortaliteta ni u jednoj grupi.

Analizirajući demografske podatke zaključeno je da nije bilo statistički značajnih razlika u polu niti u godinama starosti. (Tabela 1)

Tabela 1: Demografski podaci

		Grupa 1	Grupa 2	<i>P vrednost</i>
Starost pacijenta	Prosečna starost	60,69±9,71	62,09±7,98	0,294
	Stariji od 65 godina	36 (38,3%)	33 (38,4%)	0,992
Pol	Muški	67 (71,3%)	59 (68,6%)	0,696
	Ženski	27 (28,7%)	27 (31,4%)	

Posmatrajući i analizirajući preoperativno prisustvo drugih bolesti zaključeno je da nije bilo značajnih razlika u komorbiditetu između dve grupe. (Tabela 2)

Tabela 2: Komorbiditet

KOMORBIDITET	Grupa 1	Grupa 2	<i>p vrednost</i>
Renalna oboljenja	1 (1,1%)	5 (5,8%)	0,076
Oboljenja perifernih arterija	15 (16,0%)	16 (18,6%)	0,638
Hronična obstruktivna plućna bolest	13 (13,8%)	7 (8,1%)	0,225
Diabetes mellitus	15 (16,0%)	15 (17,4%)	0,790
Neurološka oboljenja	7 (7,4%)	5 (5,8%)	0,661
Gastro-intestinalna oboljenja	8 (8,5%)	2 (2,3%)	0,070

Što se tiče vremena provedenog od prijema pacijenta na kliniku do koronarografije, nije bilo značajne razlike među grupama. Međutim, razlika u vremenu provedenom od koronarografije do operacije je i upotrebljena da se naprave dve grupe, tako da je, razumljivo, tu postojala statistički značajna velika razlika, koja se beleži i prilikom praćenja ukupne hospitalizacije, naime, značajno je duži vremenski period hospitalizacije imala grupa 2. Vreme postoperativne hospitalizacije je, kao i vreme provedeno na odeljenju intenzivne nege bilo veće u grupi 1, i ti podaci su se statistički značajno razlikovali. (Tabela 3)

Tabela 3: Hospitalizacija

Period (u danima)	Grupa 1	Grupa 2	<i>p vrednost</i>
Od prijema do koronarografije	1 (0 - 11)	1 (0 - 9)	0,093
Od koronarografije do operacije	1 (0 - 4)	7 (5 - 9)	< 0,001
Ukupne hospitalizacije	11 (7-35)	16 (12-41)	< 0,001
Postoperativne hospitalizacije	8 (6 - 32)	8 (5 - 30)	0,020
Na odeljenju intenzivne nege	3 (2 - 17)	2 (1 - 19)	0,003

Proučavanjem preoperativne ejakcione frakcije (Tabela 4) konstatovano je da je postojala statistički značajna razlika u srednjoj vrednosti ejakcione frakcije i to tako da je srednja ejakciona frakcija pacijenata u grupi 1 bila manja. Što se tiče ejakcione frakcije manje od 40%, nije bilo značajne razlike u broju pacijenata između dve grupe.

Tabela 4: Ejakciona frakcija

Preoperativna ejakciona frakcija	Grupa 1	Grupa 2	p vrednost
Srednja vrednost EF	50,9±11,17	54,52±9,91	0,024
EF < 40%	19 (20,2%)	10 (11,8%)	0,126

Za preoperativno postojanje srčane dekompenzacije, edema pluća i kardiogenog šoka nije konstatovana statistički značajna razlika u broju pacijenata između dve grupe, ali je potreba za kardiopulmonalnom reanimacijom bila značajno učestalija u grupi 1. Takođe, izračunat **EuroSCORE I** je bio statistički značajno viši u grupi 1. (Tabela 5)

Tabela 5: Preoperativno kliničko stanje pacijenata

Preoperativno kliničko stanje pacijenata	Grupa 1	Grupa 2	p vrednost
Srčana dekompenzacija	7 (7,4%)	4 (4,7%)	0,434
Edem pluća	2 (2,1%)	0 (0%)	0,174
Kardiogeni šok	2 (2,1%)	0 (0%)	0,174
Reanimacija	5 (5,3%)	0 (0%)	0,030
EuroSCORE I	6 (1-16)	5 (0-11)	<0,001

Preoperativno skoriranje sklonosti krvarenju je pokazalo da, kada se koristio **CRUSADE Bleeding Score**, nije bilo statistički značajne razlike između dve grupe, ali je, **HAS-BLEED Score** pokazao statistički značajniji rizik od krvarenja u grupi 1. (Tabela 6)

Tabela 6: Sklonost krvarenju

Skлонost krvarenju (skoriranje)	Grupa 1	Grupa 2	P vrednost
CRUSADE Bleeding Score	8 (1-45)	7 (1-37)	0,104
HAS-BLEED Score	1 (0-3)	0 (0-2)	<0,001

Nije bilo statistički značajne rezlike u broju pacijenata sa miokardnim infarktom bez ST elevacije (NSTEMI) između dve grupe, ali je broj pacijenata sa miokardnim infarktom sa ST elevacijom (STEMI) bio značajno veći u Grupi 1 (Tabela 7)

Tabela 7: Prisustvo miokardnog infarkta

Miokardni infarkt	Grupa 1	Grupa 2	P vrednost
NSTEMI	20 (21,3%)	20 (23,3%)	0,750
STEMI	21 (22,3%)	3 (3,5%)	<0,001

Nalaz koronarografije je ukazao da je u grupi 1 bilo značajno više pacijenata sa oboljenjem glavnog stabla leve koronarne arterije (LMCAD), a da je broj pacijenata sa ekvivalentom oboljenja glavnog stabla (LMEQ) bio veći u grupi 2. Nije bilo statistički značajne razlike u broju pacijenata čiji je **SYNTAX Score** bio veći od 27. (Tabela 8)

Tabela 8: Koronarografija

Nalaz koronarografije	Grupa 1	Grupa 2	P vrednost
LMCAD	75 (79,8%)	31 (36,0%)	<0,001
LMEQ	3 (3,2%)	17 (19,8%)	<0,001
SYNTAX Score veći od 27	42 (44,7%)	37 (43,0%)	0,823

Što se tiče operativnih varijabli, nije bilo statistički značajnih razlika među grupama. (Tabela 9)

Tabela 9: Intraoperativni podaci

Operativne varijable		Grupa 1	Grupa 2	<i>p vrednost</i>
CABG	Broj distalnih anastomoza	3 (1-5)	3 (1-5)	0,757
	≥ 3 bajpasa	71 (75,5%)	62 (72,1%)	0,600
Trajanje vantelesne cirkulacije (ECC) u minutima		64,20±19,84	58,70±18,82	0,059
Trajanje aortne kleme (ACC) u minutima		36,09±12,19	36,93±11,93	0,641

Takođe, u pojavi postoperativnih komplikacija, nije bilo statistički značajnih razlika među grupama, izuzev febrilnosti koja se u većem broju (statistički značajno) razvila kod pacijenata u grupi 1. (Tabela 10)

Tabela 10: Postoperativne komplikacije

Postoperativne komplikacije	Grupa 1	Grupa 2	P vrednost
Neurološke	1 (1,1%)	(1,2%)	0,950
Poremećaji srčanog ritma	11 (11,7%)	11 (12,8%)	0,824
Plućne	4 (4,3%)	1 (1,2%)	0,207
Periferne arterijske	1 (1,1%)	0 (0%)	0,337
Gastro-intestinalne	3 (3,2%)	0 (0%)	0,095
Renalne	2 (2,1%)	2 (2,3%)	0,928
Febrilnost	5 (5,3%)	0 (0%)	0,030
Infekcija rane	4 (4,3%)	3 (3,5%)	0,790
Broj pacijenata sa nekom od komplikacija	19 (20,2%)	17 (19,8%)	0,941

Nije bilo značajnih razlika ni u potrebi za produženom mehaničkom ventilacijom, kao ni u potrebi za dužim davanjem inotropne potpore. (Tabela 11)

Tabela 11: Postoperativni tretman

Poseban neposredni postoperativni tretman	Grupa 1	Grupa 2	P vrednost
Artefijelna ventilacija > 3 dana	4 (4,3%)	2 (2,3%)	0,471
Inotropi > 1 dana	8 (8,5%)	7 (8,1%)	0,928

Što se tiče drenaže i potreba za transfuzijama derivata krvi, podaci su se većinom statistički značajno razlikovali: ukupna drenaža je bila veća u grupi 1, broj pacijenata koji je drenirao preko 500 ml, broj pacijenata koji je primao transfuzije eritrocita, transfuzije trombocita i plazme kao i broj pacijenata koji je primio bilo kakve transfuzije je takođe bio veći u grupi 1. Statistički se nisu razlikovali samo ukupna količina datih eritrocita i plazme. (Tabela 12)

Tabela 12: Drenaža i transfuzija

		Grupa 1	Grupa 2	<i>P</i>
Drenaža	Ukupna drenaža (ml)	550 (200-2900)	450 (100-3000)	0,018
	Broj pacijenata sa drenažom > 500 ml	48 (51,6%)	30 (34,9%)	0,024
Transfuzija eritrocita	Ukupna količina transfudovanih eritrocita (ml)	695 (280-1410)	750 (300-1380)	0,939
	Broj pacijenata kojima je data transfuzija eritrocita	72 (77,4%)	51 (59,3%)	0,009
Transfuzija trombocita	Broj pacijenata kojima je data transfuzija trombocita	20 (21,3%)	1 (1,2%)	<0,001
Transfuzija plazme	Ukupna količina date plazme (FFP) (ml)	700 (170-1020)	712,5 (230-2200)	0,815
	Broj pacijenata kojima je data plazma (FFP)	31 (33,0%)	14 (16,3%)	0,010
Transfuzija	Ukupan broj pacijenata kojima je data bilo kakva transfuzija derivata krvi	76 (80,9%)	51 (59,3%)	0,002

4.2. PREDIKTORI ZA DOBIJANJE TRANSFUZIJE

Posmatrajući sve pacijente iz obe grupe, konstatovano je da je ukupan broj pacijenata kojima je data transfuzija bio više nego dva puta veći od broja onih kojima transfuzija nije davana (Tabela 13). Ispitivanjem različitih varijabli se došlo do rezultata da pol pacijenta, broj bajpaseva, prisustvo miokardnog infarkta bez ST elevacije, postojanje oboljenja glavnog stabla leve koronarne arterije i ekvivalenta oboljenja glavnog stabla leve koronarne arterije, ejijsiona frakcija niža od 40%, **SYNTAX Score**, preoperativno postojanje srčane dekompenzacije, edema pluća, kardiopulmonalne reanimacije i kardiogenog šoka nisu statistički značajno uticale na davanje transfuzije, dok je statistički značajna razlika nađena u pripadnosti ispitivanoj grupi (naime, grupa pacijenata koja je dobila dvojni antitrombocitnu terapiju pre 4 i manje dana od dana operacije je imala statistički značajno veći broj transfuzija).

Tabela 13: Uticaj preoperativnih varijabli na potrebu za transfuzijom

		Nije data transfuzija (n = 53)	Data transfuzija (n = 127)	p
Pol	<i>Muški</i>	38 (71,7%)	88 (69,3%)	0,746
	<i>Ženski</i>	15 (28,3%)	39 (30,7%)	
CABG	<3	15 (28,3%)	32 (25,2%)	0,666
	≥3	38 (71,7%)	95 (74,8%)	
NSTEMI	<i>Ne</i>	43 (81,1%)	97 (76,4%)	0,484
	<i>Da</i>	10 (18,9%)	30 (23,6%)	
STEMI	<i>Ne</i>	49 (92,5%)	107 (84,3%)	0,140
	<i>Da</i>	4 (7,5%)	20 (15,7%)	
LMCAD	<i>Ne</i>	27 (50,9%)	47 (37,0%)	0,083
	<i>Da</i>	26 (49,1%)	80 (63,0%)	
LMEQ	<i>Ne</i>	46 (86,8%)	114 (89,8%)	0,563
	<i>Da</i>	7 (13,2%)	13 (10,2%)	
SYNTAX Score	< 27	35 (66,0%)	66 (52,0%)	0,083
	>27	18 (34,0%)	61 (48,0%)	
EF	>40%	46 (88,5%)	104 (81,9%)	0,279
	<40%	6 (11,5%)	23 (18,1%)	
Srčana dekompenzacija	<i>Ne</i>	51 (96,2%)	118 (92,9%)	0,398
	<i>Da</i>	2 (3,8%)	9 (7,1%)	
Edem pluća	<i>Ne</i>	53 (100%)	125 (98,4%)	0,358
	<i>Da</i>	0 (0%)	2 (1,6%)	
Kardio-pulmonalna reanimacija	<i>Ne</i>	53 (100%)	122 (96,1%)	0,143
	<i>Da</i>	0 (0%)	5 (3,9%)	
Kardiogeni šok	<i>Ne</i>	53 (100%)	125 (98,4%)	0,358
	<i>Da</i>	0 (0%)	2 (1,6%)	
Grupa	2	35 (66,0%)	51 (40,2%)	0,002
	1	18 (34,0%)	76 (59,8%)	

Statistički značajan uticaj na davanje transfuzija su imali i starost pacijenta (granično), ejekciona frakcija, kao i trajanje vantelesne cirkulacije, dok trajanje aortne kleme nije imalo statistički značajan uticaj na broj dobijenih transfuzija. (Tabela 14).

Tabela 14: Uticaj godina starosti, ejekcione frakcije, trajanja vantelesne cirkulacije kao i aortne kleme na potrebu za transfuzijom

	Transfuzija	Srednja vrednost ± Standardna devijacija	<i>p</i>
Starost (godine)	<i>Ne</i>	59,36 ± 8,05	0,052
	<i>Da</i>	62,20 ± 9,17	
Ejekciona frakcija (%)	<i>Ne</i>	55,29 ± 9,87	0,033
	<i>Da</i>	51,53 ± 10,89	
Trajanje ECC (min)	<i>Ne</i>	54,73 ± 16,29	0,002
	<i>Da</i>	64,35 ± 20,07	
Trajanje ACC (min)	<i>Ne</i>	35,04 ± 12,77	0,303
	<i>Da</i>	37,09 ± 11,73	

Komorbiditet nije značajnije uticao na povećanje broja pacijenata koji su dobijali transfuziju (Tabela 15)

Tabela 15: Uticaj komorbiditeta na potrebu za transfuzijom

KOMORBIDITET		Nije data transfuzija <i>n</i> = 53	Data transfuzija <i>n</i> = 127	<i>p</i>
Bubrežna oboljenja	<i>Ne</i>	50 (94,3%)	124 (97,6%)	0,261
	<i>Da</i>	3 (5,7%)	3 (2,4%)	
Periferna arterijska bolest	<i>Ne</i>	45 (84,9%)	104 (81,9%)	0,625
	<i>Da</i>	8 (15,1%)	23 (18,1%)	
HOPD	<i>Ne</i>	45 (84,9%)	115 (90,6%)	0,272
	<i>Da</i>	8 (15,1%)	12 (9,4%)	
Diabetes mellitus	<i>Ne</i>	45 (84,9%)	105 (82,7%)	0,715
	<i>Da</i>	8 (15,1%)	22 (17,3%)	
Neurološka oboljenja	<i>Ne</i>	52 (98,1%)	16 (91,3%)	0,097
	<i>Da</i>	1 (1,9%)	11 (8,7%)	
Gastro-intestinalna oboljenja	<i>Ne</i>	49 (92,5%)	121 (95,3%)	0,451
	<i>Da</i>	4 (7,5%)	6 (4,7%)	

Deskriptivne varijable kao što su **EuroSCORE I** i **HAS-BLEED Score** su statistički značajno uticali na postoperativnu potrebu za transfuzijama, dok **CRUSADE Bleeding Score** nije imao uticajna potrebu za transfuzijama. (Tabela 16)

Tabela 16: Uticaj različitih skorova na potrebu za davanjem transfuzija

	TRANSFUZIJA		<i>P</i>
	DA	NE	
EuroSCORE I	6 (1-16)	4 (0-14)	0,006
CRUSADE Bleeding Score	8 (1-45)	6 (1-39)	0,275
HAS-BLEED Score	1 (0-3)	0 (0-3)	<0,001

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao značajni prediktori potrebe za transfuzijom identifikovani su: e젝ciona frakcija ($p=0.036$), trajanje ECC ($p=0.003$), EuroSCORE I ($p=0.020$), HAS-BLEED Score ($p=0.001$) i pripadnost grupi u kojoj je operacija rađena unutar 5 dana ($p=0.002$). Starost pacijenta, prisustvo LM CAD i SYNTAX Score >27 su, pored prethodno navedenih varijabli, korišćeni u multivarijantnoj analizi jer su imali $p<0.1$ što je bila granična vrednost verovatnoće za ulazak u multivarijantni model. U multivarijantnoj analizi kao najznačajniji prediktori identifikovani su starost pacijenta ($p=0.039$), trajanje ECC ($p=0.004$) i visok HAS-BLEED Score ($p=0.001$) (Tabela 17).

Tabela 17: Univarijantna i multivarijantna analiza prediktora potreba za transfuzijom

	Univarijantna			Multivarijantna		
	<i>p</i>	<i>RR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>RR</i>	<i>95% CI</i>
Starost pacijenta	0,054	1,036	0,999 - 1,074	0,039	1,041	1,002-1,082
Prisustvo LMCAD	0,085	1,768	0,925-3,379	/	/	/
SYNTAX Score > 27	0,085	1,797	0,923-3,500	/	/	/
EF (%)	0,036	0,963	0,930-0,998	/	/	/
Trajanje ECC	0,003	1,030	1,010-1,051	0,004	2,292	1,378-3,812
EuroSCORE I	0,020	1,154	1,023-1,302	/	/	/
HAS-BLEED Score	0,001	2,247	1,397-3,616	0,001	1,032	1,010-1,054
Grupa 1	0,002	2,898	1,483- 5,663	/	/	/

4.3. PREDIKTORI POJAVE KOMPLIKACIJA

Što se tiče uticaja vremena kardiohirurške revaskularizacije na pojavu postoperativnih komplikacija, konstatovano je da vreme proteklo od koronarografije do operacije nije statistički značajno uticalo na pojavu raznih postoperativnih komplikacija, kao ni pol pacijenata (Tabela 18)

Tabela 18: Uticaj pola i pripadnosti Grupi 1 ili 2 na pojavu postoperativnih komplikacija

		KOMPLIKACIJE (broj pacijenata)		p
		NE	DA	
GRUPA	1 (<5 dana)	75 (52,1%)	19 (52,8%)	0,941
	2 (≥5 dana)	69 (47,9%)	17 (47,2%)	
POL	Muški	100(69,4%)	26(72,2%)	0,745
	Ženski	44 (30,6%)	10 (27,8%)	

Najveći uticaj na pojavu postoperativnih komplikacija je imala e젝ciona frakcija ispod 40%, a zatim i visok **SYNTAX Score**, prisustvo miokardnog infarkta (i NSTEMI i STEMI), kao i manji broj koronarnih bajpaseva. (Tabela 19)

Tabela 19: Uticaj težine koronarne bolesti na pojavu postoperativnih komplikacija

		KOMPLIKACIJE (broj pacijenata)		p
		NE	DA	
CABG	<3	31 (21,5%)	16 (44,4%)	0,005
	≥3	113 (78,5%)	20 (55,6%)	
NSTEMI	Ne	117 (81,3%)	23 (63,9%)	0,025
	Da	27 (18,8%)	13 (36,1%)	
STEMI	Ne	130 (90,3%)	26 (72,2%)	0,004
	Da	14 (9,7%)	10 (27,8%)	
LMCAD	Ne	55 (38,2%)	19 (52,8%)	0,112
	Da	89 (61,8%)	17 (47,2%)	
LMEQ	Ne	126 (87,5%)	34 (94,4%)	0,236
	Da	18 (12,5%)	2 (5,6%)	
SYNTAX Score > 27	Ne	88 (61,1%)	13 (36,1%)	0,007
	Da	56 (38,9%)	23 (63,9%)	
EF < 40%	Ne	128 (88,9%)	22 (62,9%)	<0,001
	Da	16 (11,1%)	13 (37,1%)	

Takođe, granično značajan uticaj na postoperativnu pojavu komplikacija su imala i izvesna preoperativno postojeća oboljenja pacijenata (kao što su to bubrežna oboljenja i neurološka oboljenja). (Tabela 20)

Tabela 20: Uticaj komorbiditeta na pojavu postoperativnih komplikacija

		KOMPLIKACIJE (broj pacijenata)		P
		NE	DA	
Bubrežna oboljenja	Ne	141 (97,9%)	33 (91,7%)	0,062
	Da	3 (2,1%)	3 (8,3%)	
Oboljenje perifernih arterija	Ne	120 (83,3%)	29 (80,6%)	0,693
	Da	24 (16,7%)	7 (19,4%)	
COPD	Ne	129 (89,6%)	31 (86,1%)	0,553
	Da	15 (10,4%)	5 (13,9%)	
Diabetes mellitus	Ne	118 (81,0%)	32 (88,9%)	0,317
	Da	26 (18,1%)	4 (11,1%)	
Neurološka oboljenja	Ne	137 (95,1%)	31 (86,1%)	0,052
	Da	7 (4,9%)	5 (13,9%)	
Gastro-intestinalna oboljenja	Ne	137 (95,1%)	33 (91,7%)	0,416
	Da	7 (4,9%)	3 (8,3%)	

Analizirajući uticaj preoperativnih kardioloških problema pacijenata na pojavu postoperativnih komplikacija, konstatovano je da je preoperativno postojanje kardiogenog šoka značajno uticalo na pojavu postoperativnih komplikacija, dok varijable kao što su prethodna kardiopulmonalna reanimacija, edem pluća i srčana dekompenzacija nisu imale statistički značajan uticaj na pojavu postoperativnih komplikacija. (Tabela 21)

Tabela 21: Uticaj preoperativne funkcije miokarda na pojavu postoperativnih komplikacija

		KOMPLIKACIJE (broj pacijenata)		P
		NE	DA	
Srčana dekompenzacija	Ne	137 (95,1%)	32 (88,9%)	0,161
	Da	7 (4,9%)	4 (11,1%)	
Edem pluća	Ne	142 (98,6%)	36 (100%)	0,477
	Da	2 (1,4%)	0 (0%)	
Kardiopulmonalna reanimacija	Ne	139 (96,5%)	36 (100%)	0,257
	Da	5 (3,5%)	0 (0%)	
Kardiogeni šok	Ne	144 (100%)	34 (94,4%)	0,004
	Da	0 (0%)	2 (5,6%)	

Rezultati pokazuju da su starost pacijenata, niska ejakciona frakcija i trajanje vantelesnog krvotoka statistički značajno uticali na pojavu postoperativnih komplikacija, dok trajanje aortne kleme nije imalo uticaj na pojavu tih komplikacija. (Tabela 22)

Tabela 22: Uticaj starosti pacijenata, ejakcione frakcije, trajanja vantelesnog krvotoka i aortne kleme na pojavu postoperativnih komplikacija

	KOMPLIKACIJA	<i>Srednja vrednost ± Standardna devijacija</i>	p
Starost (godine)	<i>Ne</i>	60,01 ± 8,95	0,059
	<i>Da</i>	66,75 ± 6,57	
Ejakciona frakcija (%)	<i>Ne</i>	54,68 ± 8,82	<0,001
	<i>Da</i>	44,14 ± 13,48	
Trajanje ECC (min)	<i>Ne</i>	60,71±18,33	0,019
	<i>Da</i>	64,94± 23,58	
Trajanje ACC (min)	<i>Ne</i>	36,69±11,81	0,450
	<i>Da</i>	35,69±13,05	

Što se tiče korišćenih skorova (**EuroSCORE I**, **CRUSADE Bleeding Score** i **HAS-BLEED Score**), utvrđeno je da je jedino **EuroSCORE I** imao statistički značajan uticaj na pojavu postoperativnih komplikacija. (Tabela 23)

Tabela 23: Uticaj korišćenih skorova na pojavu postoperativnih komplikacija

	KOMPLIKACIJA		<i>P</i>
	DA	NE	
EuroSCORE I	8 (2-16)	5 (0-11)	<0,001
CRUSADE Bleeding Score	9 (1-45)	7 (1-39)	0,440
HAS-BLEED Score	1 (0-3)	1 (0-3)	0,516

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi kao značajni prediktori komplikacija identifikovani su: prisustvo NSTEMI ($p=0.028$) i STEMI ($p=0.006$) infarkta, **SYNTAX Score** >27 ($p=0.008$), ejejkciona frakcija ($p<0.001$), starost ($p<0.001$) i **EuroSCORE I** ($p<0.001$). Prisustvo bubrežnih i neuroloških oboljenja su, pored prethodno navedenih varijabli, korišćeni u multivarijantnoj analizi jer su imali $p<0.1$ što je bila granična vrednost verovatnoće za ulazak u multivarijantni model. U multivarijantnoj analizi kao najznačajniji prediktori identifikovani su starost pacijenta ($p=0.006$) i **EuroSCORE** ($p=0.001$) (Tabela 24).

Tabela 24: Univarijantna i multivarijantna analiza prediktora pojave postoperativnih komplikacija

Varijable	Univarijantna			Multivarijantna		
	<i>p</i>	<i>RR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>RR</i>	<i>95% CI</i>
NSTEMI	0,028	2,449	1,102-5,443	/	/	/
STEMI	0,006	3,571	1,432-8,910	/	/	/
SYNTAX Score > 27	0,008	2,780	1,303-5,943	/	/	/
EF <40%	<0,001	4,727	2,000-11,125	/	/	/
Bubrežna oboljenja	0,083	4,273	0,825-22,128	/	/	/
Neurološka oboljenja	0,063	3,157	0,939-10,607	/	/	/
Starost pacijenata	<0,001	1,115	1,055-1,179	0,006	1,082	1,023-1,144
EuroSCORE	<0,001	1,323	1,163-1,506	0,001	1,253	1,093-1,438

5. DISKUSIJA

U studiji koja je rađena, operisano je 180 bolesnika koji su primljeni zbog ACS, odnosno nestabilne angine ili infarkta miokarda. Svima je po prijemu data dvojna antitrombocitna terapija koja se sastojala od aspirina i klopidogrela, i svi su podvrgnuti, u najkraćem roku, angiografskom ispitivanju. Nakon urađene koronarografije, na hitnom kardiološko-kardiohirurškom konzilijumu odlučeno je da je kod njih indikovana hirurška revaskularizacija srčanog mišića u istoj hospitalizaciji, s obzirom da je smatrano da ne mogu biti otpušteni kući, pa da se naknadno, elektivno operišu. Razlog indikacija za hirurško lečenje je bila, pre svega, nepogodna koronarna anatomija za PCI, uz pogodnu anatomiju za hiruršku revaskularizaciju. Takođe, bilo je neophodno u većini slučajeva, da bude prepoznata lezija najodgovornija za ACS koja mora biti revaskularizovana, jer bi u suprotnom moglo doći do naknadne mionekroze sa mnogo većim komplikacijama nego što bi to bio slučaj da pacijent nije operisan. S obzirom na to da su svi bolesnici bili na dvojnjoj antitrombocitnoj terapiji, postojala je bojazan da će nakon operacije doći do većih krvarenja. S druge strane, postojala je i bojazan da će doći do pojave neželjenih ishemičkih događaja nakon ukidanja klopidogrela, pa je bilo neophodno odlučiti koji su to pacijenti koji moraju u što kraćem vremenskom roku biti operisani, kao i doneti odluku koji je to vremenski rok za koji oni moraju biti operisani. Strah od ishemije konfrontiran je strahu od krvarenja, pa je na osnovu određenih kriterijuma donošena individualna odluka kada datog bolesnika uvesti u operacionu salu. Pre svega razlog za ranije uvođenje u operacionu salu je bilo postojanje perzistentnog tipičnog anginoznog bola ukoliko je ovaj bio refraktan na medikamentoznu terapiju, i to naročito ukoliko su uz to postojale dinamičke promene ST segmenta ili izrazita hemodinamska nestabilnost. Kod dva pacijenta je ta hemodinamska nestabilnost bila manifestovana postojanjem kardiogenog šoka (pacijenti mlađi od 65 godina starosti, sa izrazito pogodnom koronarnom anatomijom za hiruršku revaskularizaciju), od kojih je jedan pod kardiopulmonalnom reanimacijom uz spoljnu srčanu masažu preveden iz kateterizacione sale u hiruršku salu gde je odmah i operisan. Dalji razlozi za što raniju kardiohiruršku intervenciju su bili: povećanje nekroze miokarda koje se manifestovalo porastom markera miokardne nekroze (CkMb i troponina) uz koronarnu anatomiju povoljnu za hiruršku revaskularizaciju, ekstremno rizična koronarna anatomija (ako je pogodna za hiruršku revaskularizaciju jer u suprotnom se ne bi mogao ostvariti cilj lečenja, te bi se znatno povećale šanse za nepovoljan konačni ishod lečenja),

neuspela PCI, hemodinamski značajno oboljenje glavnog stabla leve koronarne arterije (ili ekvivalent oboljenja glavnog stabla) (LMCAD ili LMEq), veliko i opasno suženje proksimalnog dela prednje silazeće grane leve koronarne arterije (LAD) u slučaju da lezija nije pogodna za PCI, ishemični ventrikularni poremećaji ritma ukoliko nisu posledica ožiljnog tkiva i sl ... U ovoj studiji je bilo 94 bolesnika koji su, zbog pomenutih razloga, ispunjavali kriterijume potrebne za što raniju hiruršku revaskularizaciju miokarda, bez obzira na rizik od krvarenja.

Dilema da li pacijent treba da bude podvrgnut hitnoj hirurškoj revaskularizaciji, bez obzira na činjenicu da je od poslednje doze dvojne antitrombocitne terapije prošlo manje od pet dana, sa opasnošću od povećanog gubitka krvi ili da čeka da prođe taj period, bez obzira na rizike od ponovljenih ishemičkih događaja, je dilema koja i danas zaokuplja hirurge, anesteziologe i kardiologe.

Dvojna antitrombocitna terapija je terapija bez koje se danas ne može ni zamisliti lečenje ACS. Korisnost takve terapije je nesumnjivo dokazana bez obzira da li su se bolesnici lečili invazivno (PCI ili CABG) ili konzervativno. U Srbiji, u poslednjih desetak godina, ta terapija se sastojala od aspirina i klopidogrela (koji se u poslednje vreme zamenjuje tikagrelorom). Korisni efekti ovakve terapije su nemerljivo veliki, ali, kao i svaka terapija, i ova ima svoja neželjena dejstva, pogotovo ukoliko je neophodna hitna hirurška intervencija, u toku koje je, baš zbog takve terapije, moguće obilno, po život opasno krvarenje. Međutim, sve rađene studije su pokazale da je korist ovakve terapije toliko velika, da znatno prevazilazi sve moguće rizike. Preoperativno davanje klopidogrela je smanjilo ishemijske događaje pre koronarne hirurgije za 44% u grupi od 1015 pacijenata u *Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE)*. [56]

Preko 10% pacijenata sa ACS mora da bude lečeno hirurški (preciznije 7-12% pacijenata sa NSTEMI i oko 4% pacijenata sa STEMI), tj. mora da im se radi hirurška revaskularizacija miokarda (CABG). [34,40,91] To ne predstavlja nikakav problem ukoliko se ne radi o hitnim bolesnicima, odnosno bolesnicima koji moraju odmah ili u naredna dva-tri dana da budu kardiohirurški lečeni. Idealno bi bilo da se bolesnik sa ACS koji je indikovao za hiruršku revaskularizaciju miokarda, operiše elektivno, tako da može da mu se ukine dvojna antitrombocitna terapija, da se sačeka 5 dana tokom kojih bi uzimao

samo aspirin (100 mg), i da mu se onda uradi hirurška revaskularizacija. Problem nastaje ukoliko bolesnik mora da se operiše odmah ili unutar tih pet kritičnih dana (tokom kojih postoji izrazito povećan rizik od krvarenja). Upravo izbegavanje ovakvih hirurških intervencija od strane hirurških timova (kardiohirurg, kardioanesteziolog) je dovodilo do velikih konflikata i sukoba unutar srčanog tima (kardiolog koji vodi bolesnika, interventni kardiolog, kardioanesteziolog i kardiohirurg). Hitne hirurške revaskularizacije su se i u prošlosti izbegavale, ne samo zbog opasnosti od krvarenja, pošto tada nije ni postojala dvojna antitrombocitna terapija (strah od krvarenja je postojao i zbog izloženosti pacijenata aspirinu), već i zbog straha od nepovoljnog ishoda takve revaskularizacije (pogotovo kod pacijenata sa akutnim miokardnim infarktom).

Prednosti i nedostaci primene klopidogrela pre hirurške revaskularizacije miokarda evaluirani su u randomizovanim studijama i registrima. U randomizovanoj CURE studiji 2072 bolesnika koji su podvrgnuti CABG na terapiji klopidogrelom primećen je trend u smanjenju incidence infarkta miokarda (IM), cerebrovaskularnog insulta (CVI) i ukupnog kardiovaskularnog (KV) mortaliteta (14,5% sa klopidogrelom, prema 16,2% za placebo; RR 0.89 (95% CI 0.71 do 1.11)). Korist od primene klopidogrela izraženija je pre operacije - 71 bolesnik (6,7%) u placebo grupi sa pomenutim ishodima u odnosu na 57 pacijenata (5,6%) u grupi na klopidogrelu (RR 0,82; 95%CI 0.58 do 1,16). Učestalost krvarenja nakon operacije nije se značajno razlikovala u placebo grupi (7,5%) u odnosu na grupu sa klopidogrelom (9,6%) (P=0,095). Kod pacijenata koji su prekinuli klopidogrel više od 5 dana pre operacije, nije bilo razlike u pojavi krvarenja i reoperacije između dve studijske grupe, odnosno, postojao je trend ka većem krvarenju i reoperaciji u grupi klopidogrela, koji nije statistički značajan. [56] CLARITY-TIMI 28 studija procenjivala je korist od dodavanja klopidogrela aspirinu kod 3491 bolesnika sa akutnim infarktom sa ST elevacijom tretiranih trombolitičkom terapijom. Među ovim bolesnicima, 419 pacijenata (12%) je upućeno na hiruršku revaskularizaciju. Nije bilo razlike u incidenci krvarenja između grupa pacijenata koji su dobijali klopidogrel unutar pet dana od operacije (9%) i grupe kojoj je klopidogrel ukinut više od 5 dana pre operacije (8%). [133] *The Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation - (CREDO)* studija procenjivala je efekte terapije klopidogrelom tokom jednomesečne i jednogodišnje primene leka kod pacijenata podvrgnutih PCI. U grupi od 83 bolesnika koji su, nakon PCI, hirurški revaskularizovani nije zabeležen porast krvarenja. [134]

Opservacione studije o efektima preoperativne primene klopidogrela na pojavu krvarenja kod pacijenata koji idu na hiruršku revaskularizaciju pokazale su kontroverzne rezultate. Razlike u indikacijama za hirurgiju, prisustvu komorbiditeta, nivou ekspertize kardiologa i kardiohirurga, elektivne u odnosu na hitnu hirurgiju, preoperativne antikoagulatne i trombolitičke terapije i preoperativne primene autologne transfuzije, dovele su do različitih zaključaka ovih istraživanja, koje nije moguće uniformno interpretirati.

Nekoliko studija je pokazalo da je primena klopidogrela pre elektivne hirurške revaskularizacije povezana sa povećanom incidencijom postoperativnog krvarenja, transfuzije, reintervencije i ukupnim vremenom boravka u bolnici, ali bez uticaja na mortalitet. [128,135] Velika retrospektivna studija Bergera i saradnika, uporedila je skorašnju (do pet dana) i raniju (više od pet dana) upotrebu klopidogrela pre CABG kod 596 pacijenata sa ACS iz 14 centara. Kod 298 pacijenata koji su dobijali klopidogrel manje od pet dana pre hirurške intervencije primećena je statistički veća incidencija značajnog krvarenja, reoperacije i dužine bolničkog lečenja. Sa druge, strane bolesnici na klopidogrelu u ovom istraživanju su imali značajno veću incidenciju prethodnog infarkta, prethodne PCI i prethodnog cerebrovaskularnog insulta, i nešto više urgentnih CABG, dok je grupa bez klopidogrela imala više elektivnih operacija. Nije bilo razlike između grupa u nastanku značajnih kardiovaskularnih događaja i mortalitetu (MACCE). [127]

Sa druge strane, kanadska studija Singa i saradnika koja je obuhvatila 451 bolesnika, od kojih je 189 dobijalo klopidogrel unutar pet dana od hitnog CABG, a 262 bolesnika nisu nikada dobijali lek ili su ga dobijali pre više od pet dana, nije pokazala statistički značajnu razliku u incidenciji značajnog krvarenja i mortalitetu. [136] Slični rezultati su dobijeni u studiji kod 332 bolesnika koji su dobijali klopidogrel unutar pet dana od operacije, gde je pokazano da primena klopidogrela nije povezana sa reoperacijom i padom hematokrita za više od 15%. Primena klopidogrela je povezana sa potrebom za transfuzijom, ali je iskustvo kardiohirurga uticalo značajnije od klopidogrela na pojavu pomenutog ishoda. [137]

U opservacionoj studiji kod pacijenata koji su podvrgnuti *off-pump* hirurškoj revaskularizaciji miokarda, oni koji su dobijali klopidogrel nisu imali više krvarenja od onih koji su ga dobijali. Nasuprot ovom podatku, bolesnici koji su podvrgnuti

konvencionalnom vantelesnom krvotoku tokom CABG, imali su značajno više krvarenja, potrebe za transfuzijom, boravka u intenzivnoj nezi i produženo bolničko lečenje. [138]

Skorašnja studija iz Srbije, koja se bavila ovom temom, je uključivala 122 bolesnika koji su operisani u istoj hospitalizaciji u kojoj je rađena koronarografija zbog ACS, od čega je 65 pacijenata operisano do petog dana od poslednjeg davanja dvojne antitrombocitne terapije (aspirina i klopidozola), i to 26 pacijenata nultog dana, 18 pacijenata prvog dana, 10 pacijenata drugog dana, 10 pacijenata trećeg dana i 1 pacijent četvrtog dana, a ostalih 57 pacijenata je operisano između petog i desetog dana od prestanka uzimanja klopidozola. [139] Kod bolesnika je praćen gubitak krvi u toku prvih 48h zajedno sa potrebama za transfuzijom, kao i potreba za reintervencijom zbog krvarenja, kao i bolnički mortalitet i dužina hospitalizacije. Karakteristično je da su svi bolesnici imali vrednosti preoperativnog hemoglobina iznad 110g/L. Konstatovano je da nije bilo statistički značajne razlike među grupama u mortalitetu, količini izgubljene krvi, potrebi za reeksploracijom, dužini trajanja postoperativne hospitalizacije. Bolesnici iz druge grupe su ukupno duže boravili u bolnici zbog čekanja na operaciju, a postojala je jedino statistički signifikantna razlika u količini dobijene krvi i derivata krvi. Naime, prva grupa (kod koje je prošlo manje od pet dana od ukidanja klopidozola) je dobila značajno veće količine krvi i krvnih derivata nego druga grupa. U svakom slučaju, zaključak je bio da rane hirurške revaskularizacije miokarda kod neanemičnih pacijenata, odnosno kod onih čija je preoperativna vrednost hemoglobina preko 110g/L, ne nose sobom veći rizik od krvarenja i nisu udružene sa povećanim morbiditetom i mortalitetom, a preporučuje se i individualan pristup od strane srčanog tima, pošto rizik krvarenja u toku i nakon hirurgije mora biti vrednovan u odnosu na rizik rekurentnih ishemičnih događaja vezanih za prekidanje terapije, imajući na umu prirodu hirurškog lečenja, ishemijskih rizik i stepen koronarne bolesti, vreme proteklo od akutne epizode, vreme od eventualne implantacije stenta i vrstu samog stenta zbog moguće tromboze stenta.

Šta kažu preporuke koje razmatraju uticaj antitrombocitne terapije u slučajevima urgentnih hirurških revaskularizacija miokarda?

Preporuke Evropskog udruženja kardiologa za akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI) iz 2008. godine, ne bave se konkretno pitanjem dvojne antitrombocitne terapije pre kardiohirurgije. Navodi se da je broj pacijenata kojima je

potrebna hirurška revaskularizacija u STEMI mali, ali su izdvojena stanja u kojima hirurško lečenje može biti indikovano: nakon neuspešne PCI, koronarna okluzija koju nije moguće lečiti perkutano, prisustvo refraktarne ishemije nakon PCI, kardiogeni šok, mehaničke komplikacije infarkta (ruptura leve komore, akutna mitralna regurgitacija, ventrikularni septum defekt). [70]

Za bolesnike kojima je indikovana urgentna hirurška revaskularizacija miokarda, preporuke Evropskog udruženja kardiologa za ACS bez ST elevacije iz 2011. godine [3], na početku apostrofiraju značaj dvojne antitrombocitne terapije u smanjenju novih ishemijskih događaja, na osnovu rezultata velikih studija, kao što je CURE studija. [56] Kasnije, opservacione studije su pokazale povećanu incidenciju potrebe za transfuzijom i reoperacijom, ali ne i povećan mortalitet, kod pacijenata na terapiji klopidogetrom, koji su podvrgnuti CABG unutar 5 dana od prestanka uzimanja leka. [140] Pokazano je da je primena klopidogetra pre hirurgije nezavisni prediktor smanjenja ishemijskih događaja, ali ne i povećane incidencije krvarenja. [3]

Preporuke dalje ukazuju i na druge faktore koji utiču na povećano krvarenje kod CABG. U istraživanju koje je obuhvatilo preko 4000 pacijenata koji su podvrgnuti CABG, faktori koji su nezavisno povezani sa nastankom krvarenja bili su: hematokrit pre operacije, primena vantelesnog krvotoka, iskustvo hirurga koji operiše, ženski pol, prisustvo angine, primena IIb/IIIa inhibitora pre operacije i broj obolelih krvnih sudova. Primena klopidogetra unutar 5 dana od operacije nije bila nezavisno povezana sa nastankom krvarenja, nakon što su prethodno pomenuti faktori uzeti u obzir. [24] Konačno, poseban akcenat je stavljen na visoko rizične bolesnike sa perzistentnim ishemijskim promenama i anginom i visoko rizičnom koronarnom anatomijom (bolest glavnog stabla leve koronarne arterije ili teška proksimalno višesudovna bolest). Ovakve bolesnike treba operisati bez ukidanja dvojne antitrombocitne terapije, uz posebnu pažnju usmerenu na mere za smanjenje nastanka krvarenja. Kod ekstremnih slučajeva, kao što su ponovna hirurška revaskularizacija miokarda ili kombinovana revaskularizacija sa valvularnom hirurgijom, zbog naglašenog visokog rizika od krvarenja ima smisla razmotriti ukidanje klopidogetra 5 dana pre hirurgije, čak i kod pacijenata sa aktivnom ishemijom kod kojih treba razmotriti *bridging* strategije uz primenu IIb/IIIa inhibitora.

Novije preporuke o revaskularizaciji miokarda istog udruženja, poseban akcenat stavljaju na preoperativnu procenu rizika od krvarenja u odnosu na rizik od trombotskog događaja kod svakog pojedinačnog pacijenata na dvojnoj antitrombocitnoj terapiji koji se podvrgava hirurškom lečenju, uključujući i CABG, konstatujući da se većina hirurških procedura može bezbedno izvesti uz dvojni antitrombocitnu terapiju. Naravno, ovde se kaže da se može bezbedno izvesti, bez navođenja mogućih komplikacija potencijalnog krvarenja i transfuzija. Ove preporuke podržavaju stav o ukidanju dvojne antiagregacione terapije pre hirurških intervencija koje nose visok rizik od krvarenja, a u takve hirurške intervencije je svrstana i hirurška revaskularizacija miokarda, međutim, te preporuke se odnose na pacijenate niskog rizika. Međutim, kod visoko rizičnih pacijenata kojima je potrebno hirurško lečenje, uključujući bolesnike sa koronarnim stentovima, gde postoji visok trombotski rizik, treba stimulisati hirurge da operišu uprkos dvojnoj antitrombocitnoj terapiji i sugerise se da postoji opcija primene glikoprotein IIb/IIIa inhibitora u vidu terapije *premošćavanja* do nastavka dvojne antiagregacione terapije, koja se još uvek u Srbiji ne koristi, a ne postoje ni randomizirane studije koje su dokazale da je ovakav način postupanja adekvatan i dobar. Primena antikoagulantnih lekova (heparin, niskomolekularni heparin) ne može zameniti antitrombocitne ili, kako se češće nazivaju, antiagregacione lekove, mada se kod svih bolesnika u Srbiji ovaj vid *premošćavanja* vremenskog gapa između koronarografije i hirurške revaskularizacije najviše koristi. Odluke o lečenju najkompleksnijih pacijenata treba donositi u okviru multidisciplinarnog tima (kardiolog, anesteziolog, transfuziolog i hirurg). [3,87]

U preporukama Američke asocijacije za srce (AHA) i Američkog koledža kardiologa (ACC) za hiruršku revaskularizaciju miokarda iz 2011. godine navodi se da nema potrebe prekidati terapiju aspirinom pre operacije, ali se savetuje prekid terapije klopidogrelom i tikagrelorom od najmanje 5 dana, a prasugrelom 7 dana pre elektivnog CABG. Kod pacijenata kojima je potreban urgentan CABG savetuje se prekidanje klopidogrela najmanje 24h (Klasa I, nivo dokaza B), jer je incidencija krvarenja i komplikacija koje su posledica krvarenja (reoperacija, tamponada perikarda) veća kada je klopidogrel dat manje od 24h pre operacije. Međutim, naglašeno je da postoji mogućnost da ukidanje klopidogrela može dovesti do neželjenih događaja, te je kod pacijenata sa isuviše visokim rizikom, hirurško lečenje potrebno rano, bez obzira na antiagregacionu terapiju. [141]

Hirurška i anesteziološka udruženja podržavaju sličan stav o prestanku terapije klopidogrelom, pet do sedam dana pre elektivne hirurške revaskularizacije miokarda. Ovakav stav je baziran na pretpostavci da ukidanje klopidogrela pre kardiohirurgije može dovesti do povećanja ishemijskih događaja za samo 1%, nasuprot značajno većoj incidenciji krvarenja, transfuzije i drugih komplikacija hitne hirurgije. I podaci na koje se oslanja ovakav stav potiču iz CURE studije i njenih substudija, konkretno PCI – CURE studije objavljene u *Lancet*-u 2001. godine. Uzeti su podaci sa apsolutnim brojevima – procentima nastanka MACE događaja pre i nakon PCI. Razlika u nastanku MACE događaja jeste mala do 30 dana nakon revaskularizacije, ali je visoko statistički značajna pre intervencije (klopidogrel 12,1% prema placebo 15,3%, $p=0.008$) što je upravo grupa pacijenata kojoj može biti potrebna kardiohirurgija. Takođe u zbiru, pre i nakon revaskularizacije, postoji visoko statistički značajna razlika između ovih grupa (klopidogrel 8.8% prema placebo 12,6%, $p=0.002$). Nakon prilagodjavanja za kovarijable koje utiču na verovatnoću podvrgavanja PCI, konstatovana je evidentna korist od primene klopidogrela u odnosu na placebo.

Hirurške preporuke se posebno osvrću na hirurške tehnike i hemostazu tokom kardiohirurgije. Preporučuje se primena antifibrinolitika i to traneksamične kiseline, dok se primena aprotinina ograničava samo na bolesnike sa visokim rizikom od krvarenja, usled postojanja dokaza iz randomizovanih studija o porastu mortaliteta i pojave bubrežne slabosti kod pacijenata tretiranih ovim lekom, kao i dokaza iz nerandomizovanih studija o povećanoj incidenciji okluzije venskih graftova. Mi nismo bili u mogućnosti da primenjujemo aprotinin s obzirom na činjenicu da ga u Srbiji nema. Takođe, osim sistemske, i topikalna primena traneksamične kiseline se pokazala povoljnom i može smanjiti perioperativni gubitak krvi. Smatra se da analize funkcije trombocita - tromboelastogram tokom i nakon operacije, mogu biti korisne i smanjiti potrebu za krvnim produktima.

Osavremenjene preporuke Američkog udruženja torakalnih hirurga iz 2011. godine sistematičnije pristupaju temi dvojne antitrombotične terapije i CABG. Osnovni stav je da inhibitori P2Y₁₂ receptora treba prekinuti pre CABG, ukoliko je to moguće. Ključni problem je da nisu navedene kategorije pacijenata i situacije kada nije moguće ukinuti dvojni antitrombotičnu terapiju. Navode se opservacione studije u kojima je potvrđeno

da je primena klopidogrela povezana sa povećanim rizikom od kvarenja i reintervencije, ali da se na osnovu toga ne može doneti zaključak o negativnom uticaju klopidogrela na preživljavanje pacijenata. Vreme od prekida terapije do hirurgije može biti smanjeno na tri dana na osnovu farmakodinamike klopidogrela (Klasa I, nivo dokaza B). Testovi funkcije trombocita mogu doprineti izdvajanju pacijenata koji ne reaguju na terapiju klopidogrelom te mogu biti bezbedno, što se tiče rizika od krvarenja, upućeni na CABG ranije (klasa IIb, nivo dokaza C). [142]

U našoj studiji, u kojoj su izbegnuta poređenja pacijenata koji su operisani uz korišćenje kardiopulmonalnog bajpasa, sa pacijentima kojima je rađena *off-pump* revaskularizacija, izbegnut uticaj različitih hirurških timova, različite protekcije miokarda, hirurške tehnike i sl ..., statističkom analizom je pokazano da je grupa pacijenata kod koje se hirurška operacija radila unutar pet dana od poslednje doze klopidogrela (Grupa 1) više drenirala (drenažom je evakuisana veća količina krvi postoperativno od pacijenata iz druge grupe i broj pacijenata koji su drenirali više od 500 ml u prva dva postoperativna dana je bio veći), ali to nije bilo ekscesivno krvarenje i po život opasno krvarenje ili krvarenje koje bi zahtevalo reintervenciju i reviziju hemostaze. To je bila samo statistički značajna veća količina izdreniranog sadržaja (većinom krvi) koje nije hemodinamski ugrožavala ni jednog pacijenta. Takođe, u toj grupi, veći broj pacijenata je dobio transfuzije krvi i krvnih derivata, ali je interesantno da se statistički nije razlikovala ukupna količina transfundovanih eritrocita i ukupna količina date sveže smrznute plazme. Za razliku od mnogih pomenutih observacionih studija, broj bolesnika sa BARC 3 ili 4 krvarenjem je bio jednak u obe grupe, zbog čega je i rađena reintervencija sa ciljem revizije hemostaze (po 1 bolesnik u obe grupe). Takođe nije bilo fatalnih krvarenja (BARC 5). Broj datih trombocita je bio statistički značajno različit (jedini dostigao značajnost sa $p < 0,001$), ali je to, pre svega, posledica činjenice da smo većini tih pacijenata iz Grupe 1, još u operacionoj sali, nakon davanja protamina, transfundovali trebovane trombocite pre svega zbog straha od dvojne antitrombocitne terapije (zato što smo znali da su dobijali dvojnju antitrombocitnu terapiju) i očekivanja mogućeg krvarenja.

Mehanizmi koji uslovljavaju negativan uticaj krvarenja na ishod bolesnika ostaju delimično nejasni. Krvarenje utiče na pogoršanje hemodinamike, povećava potrebu za

transfuzijom krvi sa svim njenim negativnim efektima, izaziva protrombotsko i proinflamatorno stanje. [143,144]

Transfuzije krvi imaju nepovoljan efekt (povećanje morbiditeta i mortaliteta) u mnogim kliničkim situacijama uključujući tu i ACS, PCI i CABG. Generalno, transfuzije imaju povoljan efekat ako je hematokrit ispod 25%, a negativan, ako je vrednost hematokrita iznad ovog. [143,144] Po tome, restriktivna politika davanja transfuzija sa okidačem pri vrednostima hemoglobina od 7 g/dl i ciljnom vrednosti hemoglobina od 9 – 10 g/dl dovodi do boljeg kliničkog ishoda nego mnogo liberalnije administriranje transfuzije. [71] Međutim, svi ti podaci i zaključci se odnose uglavnom na elektivne pacijente. U slučaju hemodinamske nestabilnosti, nema restrikcija davanju transfuzija krvi. Kod pacijenata iz studije, mi smo insistirali, pre svega na hemodinamskoj stabilnosti pacijenata, na održavanju srednjeg arterijskog pritiska iznad 70 mmHg, obraćajući pažnju pre svega na adekvatan koronarni i cerebralni protok, a samim tim i na protok krvi kroz druge vitalne organe, održavajući adekvatan minutni volumen i sprečavajući tkivnu hipoksiju i multiorgansku disfunkciju. I to je verovatno jedan od razloga što, u slučaju pacijenata iz studije, krvarenje nije uticalo na pogoršanje hemodinamike, a nije uticalo ni na povećanje morbiditeta pacijenata. Postoperativna febrilnost čiji razlog nije bila infekcija (konstatovana je statistički značajna razlika u broju postoperativno febrilnih pacijenata u Grupi 1), je možda uzrokovana i proinflamatornim stanjem koje može nastati kao posledica krvarenja i sledstvenih transfuzija krvi i njenih derivata.

U studiji smo pokušali da odgovorimo i na pitanje koji su to faktori koji bi nam ukazali na bolesnike koji će imati povećanu potrebu za dobijanjem transfuzija, osim vremena davanja poslednje doze klopidogrela (što je u studiji pokazano kao značajan prediktor dobijanja transfuzije). Analizom podataka, konstatovano je da je starost pacijenata imala veoma veliki uticaj na potrebu za transfuzijama krvi i krvnih derivata, kao i niska ejekciona frakcija. Od intraoperativnih faktora, trajanje vantelesnog krvotoka je imalo statistički značajan uticaj, za razliku od trajanja aortne klemme i broja bajpaseva.

Brojne studije su dokazale da je perioperativna transfuzija alogenih eritrocita nezavisan faktor rizika za povećan mortalitet i morbiditet. [145,146,147,148] Pokazano je da takve transfuzije dovode do povećanja rizika od razvoja srčane slabosti sa malim minutnim volumenom bez obzira na veličinu hemodilucione anemije. [146] Takav ishod

može biti uzrokovan imunomodulacijom koja se inače javlja nakon transfuzija, inicijacijom sistemskog inflamatornog odgovora što direktno utiče na srčanu funkciju, smanjenjem kapaciteta eritrocita za adekvatno dopremanje kiseonika, kao i promenama morfologije date krvi. Bez obzira kakva je etiologija, miokardna depresija je konstantan nalaz nakon transfuzija alogene krvi i efekat je u direktnoj zavisnosti od količine date krvi (eritrocita). S obzirom na takav efekat, neophodno je učiniti sve napore da bi se izbegla hemodiluciona anemija i samim tim potreba za transfuzijama eritrocita.

Hemodilucija, sama za sebe, predstavlja opasnost, pre svega zbog moguće tkivne hipoksije i izazivanja insuficijencije organskih sistema i tkiva. Da bismo predupredili pojavu hemodilucije, a u isto vreme smanjili potrebe za transfuzijama krvi, pokušali smo da prilagodimo hiruršku tehniku i proceduru ovakvim pacijentima. Pre svega smo se trudili da smanjimo trajanje vantelesnog krvotoka i trajanje aortne kleme na najmanju moguću meru, ali ne na račun broja bajpaseva ili kvaliteta anastomoza. Upotrebljavali smo konce sa manjim iglama, proveravali detaljno hemostazu nakon svake anastomoze, a pred davanje protamina ponavljali kontrolu hemostaze, upotrebljavali lokalno ispiranje sa antifibrinolitikima (traneksamična kiselina u toplom fiziološkom rastvoru nakon davanja protamina). Davali smo trombocite zajedno sa faktorima koagulacije (plazma i krioprecipitat) nakon davanja protamina kad god smo mislili, gledajući u operativno polje, da postoji povećano krvarenje ili da formirani ugrušci nisu odgovarajućeg kvaliteta, što je, u ovoj studiji, verovatno dovelo i do veće, statistički značajne, a možda i ne baš neophodne, upotrebe trombocita u Grupi 1.

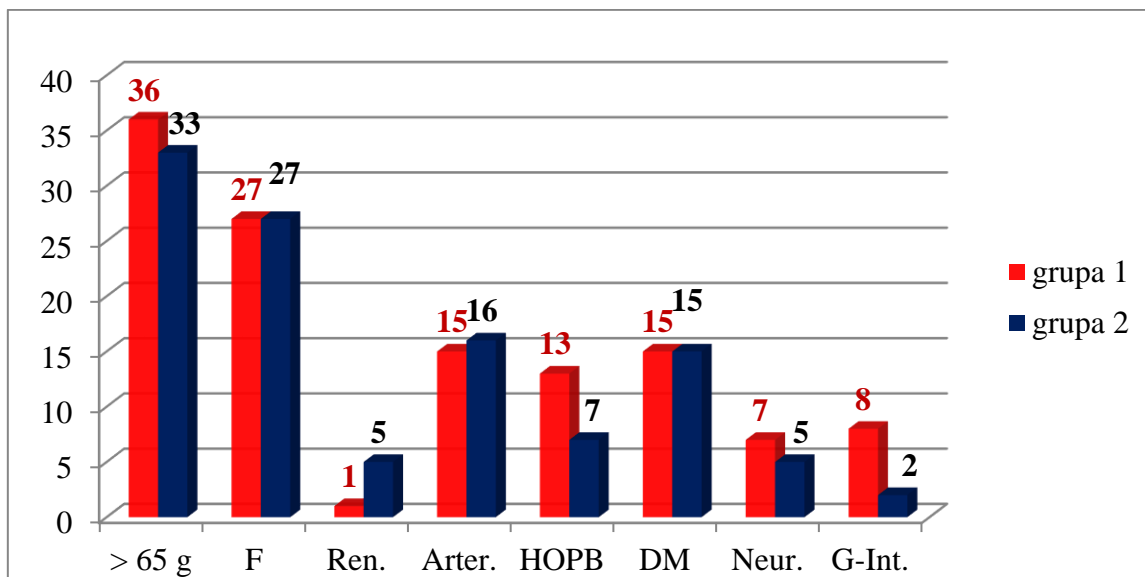
Nažalost, alogena transfuzija sa sobom nosi i rizik od transfuzionih reakcija, infekcija, a povećava znatno i troškove lečenja. Kao što je i pomenuto, kod pacijenata nakon izolovane hirurške revaskularizacije miokarda, transfuzije su praćene smanjenjem dugoročnog preživljavanja i sa lošijim kvalitetom života. Primaoci preko 80% ukupne količine transfudovane krvi (ili krvnih derivata) su samo 10 - 20% CABG pacijenata. [149] Takvi, visoko rizični bolesnici se često mogu identifikovati preoperativno, tako da se mogu preduzeti mere kojima bi se broj transfuzija smanjio. To su stariji bolesnici, preoperativno anemični, sa malom telesnom površinom (BSA), reoperisani, hitno operisani, oni sa dužim CPB-om, sa preoperativno postojećom koagulopatijom, kao i oni koji su preoperativno primali antitrombocitnu terapiju. Kod njih se moraju primeniti sve mere koje bi dovele do

smanjenja krvarenja, kao što su primena transfuzionih algoritama, testiranje u smislu detektovanja nedostataka u koagulaciji (*point of care* testiranje) i fokusirano davanje određenih derivata krvi i faktora koagulacije.

Upotreba nefrakcionisanog heparina nije praćena povećanim postoperativnim krvarenjem, tako da se sa davanjem ovog heparina može nastaviti do nekoliko sati pre koronarne hirurgije. Prema našem protokolu, vreme isključivanja infuzije nefrakcionisanog heparina je 4h pre uvođenja u operacionu salu. Nisko molekularni heparin se može bezbedno dati 12h pre operacije i tada ne dovodi do povećanog postoperativnog krvarenja. [77, 81, 82]

Lizinski analozi kao što su epsilon aminokaprnska kiselina i tranaksemična kiselina inhibiraju fibrinolizu vezujući se za molikul plazmina. Nekoliko studija je pokazalo da njihovim davanjem dolazi do smanjenja postoperativne drenaže i gubitka krvi, ali u tim studijama upotreba ovih lekova nije dovela do smanjenja potreba za reeksploracijom zbog krvarenja. [150,151] Oba leka su bezbedna i ne povećavaju mortalitet i morbiditet. [152] Traneksamičnu kiselinu smo davali kod svih pacijenata iz studije u dozi od 30 mg/kg tokom operacije, u kontinuiranoj intravenskoj infuziji.

Osim antitrombocitne terapije, i mnogi drugi činioci povećavaju rizik od krvarenja i utiču na loš ishod. Nezavisni prediktori većih krvarenja su starost bolesnika, ženski pol, istorija krvarenja, nizak hemoglobin na prijemu, diabetes i bubrežna slabost. Rizik se, naravno, povećava upotrebom antitrombotičnih lekova i neophodnom heparinizacijom u toku kardiohirurške intervencije. U slučaju kompleksnijih kardiohirurških zahvata, gde je koronarna hirurgija udružena sa valvularnom hirurgijom, rekonstrukcijama leve komore ili operacijama ascendentne aorte, opasnost od krvarenja je još veća, tako da su iz ovog istraživanja isključeni svi tako kompleksni bolesnici, a broj pacijenata sa pomenutim nezavisnim prediktorima većih krvarenja se statistički nije razlikovao u Grupi 1 i 2. Nije bilo razlike ni u polu niti u starosti pacijenata, kao ni u broju pacijenata koji su stariji od 65 godina. (Grafikon 1)



Grafikon 1: Demografski podaci i komorbiditet operisanih bolesnika

Skraćenice: >65 g – broj bolesnika starijih od 65 godina, F – broj bolesnika ženskog pola, Ren. – prisustvo bubrežnog oboljenja, Arter. – prisustvo periferne arterijske bolesti, HOPB – prisustvo hronične opstruktivne plućne bolesti, DM – prisustvo dijabetes melitusa, G-Int. – prisustvo gastro-intestinalnog oboljenja.

Komorbiditet u ovoj studiji nije značajno uticao na potrebu za transfuzijama, ali su preoperativna skoriranja (**EuroSCORE I** i **HAS-BLEED Score**) bila statistički značajni prediktori dobijanja transfuzija. Multivarijantna analiza je definitivno potvrdila da su osim dvojne antitrombocitne terapije, na potrebu za transfuzijama značajno uticali starost pacijenata, trajanje vantelesnog krvotoka i **HAS-BLEED Score**.

Podatak da je jedan od faktora koji su značajno uticali na potrebu za transfuzijama i trajanje vantelesnog krvotoka, ukazuje na značaj činjenice da su iz studije, pre svega izbačeni svi pacijenti koji su operisani bez korišćenja kardiopulmonalnog bajpasa, kao i da su izbačeni oni sa kompleksnijim kardiohirurškim intervencijama koje značajno utiču na produžavanje trajanja kardiopulmonalnog bajpasa (CPB). Uticaj CPB-a na pojavu koagulopatije je već decenijama naglašavan u literaturi (izlaganje krvi veštačkim materijalima, mehaničkoj traumi, promenama temperature i hemodiluciji). [67] Od kraja šezdesetih godina prošlog veka, standardna hirurška revaskularizacija miokarda se sprovodi upotrebom kardiopulmonalnog bajpasa (CABG *on-pump*), koji optimalizuje uslove za kreiranje vaskularnih anastomoza na gotovo svim obolelim koronarnim

arterijama na mirnom operativnom polju. I danas je CABG *on-pump* zlatni standard hirurške revaskularizacije miokarda i preko 80% hirurških revaskularizacija srčanog mišića se obavlja na ovaj način. Iako CPB služi da olakša rad hirurga omogućujući beskrvno operativno polje i, u isto vreme održavajući adekvatnu perfuziju ostalih organa, pripisuje mu se nekoliko neželjenih efekata i to su pre svega mogući neurološki deficit (moždani udar, postoperativna neurokognitivna disfunkcija, koma ...), bubrežna disfunkcija, sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS), negativan uticaj na hemostazu, funkciju trombocita i dr ... I pored toga što su zagovornici *off-pump* hirurgije smatrali da je u slučajevima upotrebe CPB-a incidenca postoperativne bubrežne insuficijencije koja zahteva dijalizu veća, velike studije komparirajući *on-pump* i *off-pump* hirurgiju nisu pokazale prisustvo statistički značajne razlike. [67,70] Interesantno je da ove studije nisu pokazale ni povećanu incidencu neuroloških događaja kao što su koma, moždani udar i neurokognitivni deficit.

Pojavljivanje SIRS-a nakon CPB-a je dovelo do razvoja strategija koje su bile dizajnirane da preveniraju ili bar da smanje učestalost SIRS-a. Iako su se aktivirani neutrofili optuživali kao glavni inicijatori SIRS-a i post-CPB bubrežne slabosti, mere koje su smanjivale aktivaciju neutrofila, nisu dovele do smanjenja pojave ovih neželjenih dešavanja. [153,154] Danas se uobičajeno primenjuju neke od strategija koje bi mogle da dovedu do smanjenja sistemskog inflamatornog odgovora, kao i oštećenja krvnih elemenata (s obzirom da i SIRS i oštećenja krvnih elemenata utiču na proces zgrušavanja krvi), i to su pre svega oblaganje oksigenatora i creva materijalima koji smanjuju aktivaciju komplementa i leukocita i smanjenje kontakta krvi sa nebiološkim površinama.

Drugi značajan faktor koji je uticao na povećanu potrebu za transfuzijama je bio starost bolesnika. Uticaj starosti i pola pacijenata je detaljno proučavan u literaturi. Starija populacija u većini slučajeva ima komplikovanije oblike koronarne bolesti (oboljenje glavnog stabla leve koronarne arterije, višesudovna koronarna bolest, kalcifikovane koronarne arterije ...), sistolnu disfunkciju leve komore, pridruženu valvularnu bolest, prethodnu sternotomiju i dr. Međutim, najznačajnije od svega je što te osobe imaju mnogo izraženiji komorbiditet, kao što su diabetes mellitus, hipertenzija, hronična opstruktivna plućna bolest, periferna oboljenja arterija, bubrežnu slabost, neurološka oboljenja, anemije uzrokovane različitim oboljenjima i drugo. Zbog svega toga, morbiditet i mortalitet kod

ovakvih koronarnih bolesnika je znatno veći nakon hirurške revaskularizacije miokarda nego što je to kod mlađe populacije. Operativni mortalitet u populaciji preko 75 godina je iznad 2,5% (elektivna hirurgija), a kod onih iznad 80 godina starosti i preko 10% ukoliko je potrebna hitna revaskularizacija ili revaskularizacija u istoj hospitalizaciji. [155,156] Osim uticaja na preživljavanje, starost ima i značajan uticaj na postoperativni morbiditet. Pre svega, pokazano je da stariji od 80 godina imaju veću učestalost neuroloških komplikacija, bubrežne slabosti, respiratorne slabosti i gastrointestinalnih komplikacija. [155] Stariji takođe imaju značajno duži postoperativni oporavak i dužu hospitalizaciju od mlađih pacijenata. [156] Uprkos ovakvim podacima, značajno je to da većina pacijenata starijih od 80 godina imaju potpuni oporavak nakon CABG. Njihov kvalitet života nakon operacije je bolji, i prestaju im anginozne tegobe gotovo u istom procentu kao i kod mlađih pacijenata. [156,157]

Bez obzira na činjenicu da u našoj studiji pol pacijenta nije značajnije uticao na ishod operacije, na pojavu krvarenja i nije prepoznat kao faktor rizika za povećane potrebe za transfuzijama krvi i krvnih derivata, uvidom u literaturu, nailazimo na različite podatke. Karakteristična je činjenica da žene imaju isto ili čak i bolje dugoročno preživljavanje nego muškarci, ali da imaju veći broj periproceduralnih komplikacija, sa većim morbiditetom i hospitalnim mortalitetom. [158] Nekoliko hipoteza je postavljano da bi se objasnile ove razlike. Pre svega, činjenica je da su ženski bolesnici mnogo stariji od muških, da imaju češće potrebu za urgentnom hirurškom revaskularizacijom, veći komorbiditet, manju telesnu površinu sa manjim koronarnim arterijama, kao i povećan rizik od krvarenja. Razlog činjenice da su ženski bolesnici stariji od muških je pripisivana protektivnom efektu estrogena do menopauze, i gubitku istog efekta nakon menopauze. [159] U starijim studijama koje su proučavale istodobne bolesnike koji su podvrgnuti hirurškoj revaskularizaciji miokarda, konstatovano je da je mortalitet vrlo sličan, čak i kod starijih od 70 godina. [160] Interesantno je da, osim što su stariji bolesnici, žene učestalije imaju ACS i kardiogeni šok (i samim tim neophodna im je hitna hirurška revaskularizacija u većem procentu) [161], ređe se podvrgavaju koronarnoj angiografiji i revaskularizaciji, a češće imaju refraktarnu ishemiju i ponovljene hospitalizacije. [162]

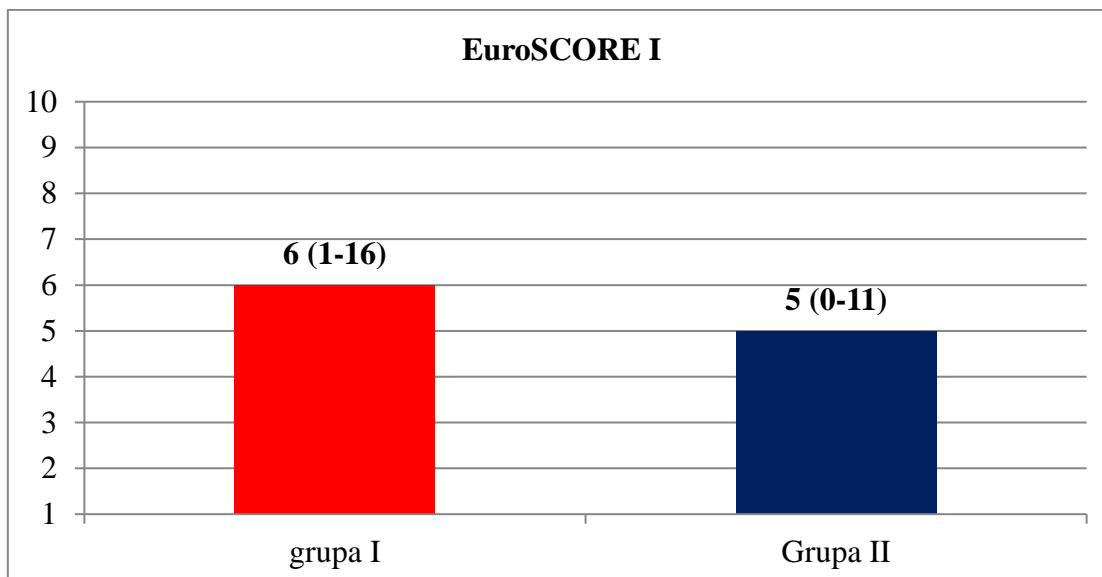
U poređenju sa muškarcima, žene češće imaju izražen komorbiditet, tj. diabetes mellitus, hipertenziju, hiperlipidemiju, hroničnu bubrežnu insuficijenciju, hroničnu

opstruktivnu plućnu bolest i pridruženu valvularnu bolest. [163] Neke studije koje su dobijene podatke korigovale u zavisnosti od komorbiditeta i starosti, nije bilo značajnije razlike među polovima u pogledu mortaliteta [164], dok su druge studije pokazale da je ženski pol nezavisan prediktor lošeg ishoda. [165]

Nakon hirurške revaskularizacije miokarda kod žena, primećeno je da je potrošnja sredstava veća, duža je hospitalizacija, veća upotreba vazopresora, češća upotreba intraaortne balon pumpe, duže traje mehanička ventilacija, češće je neophodna hemodijaliza, a daje se i više transfuzija, što je sve praćeno većom stopom mortaliteta. [166] Takođe je primećeno da žene imaju više komplikacija sa hirurškim ranama što je takođe praćeno produženom hospitalizacijom. [167] Postoji još jedna interesantna činjenica, a to je da žene ređe bivaju kompletno revaskularizovane i ređe imaju arterijske graftove, što je verovatno posledica manje telesne površine i delikatnijeg hirurškog rada. [168,169]

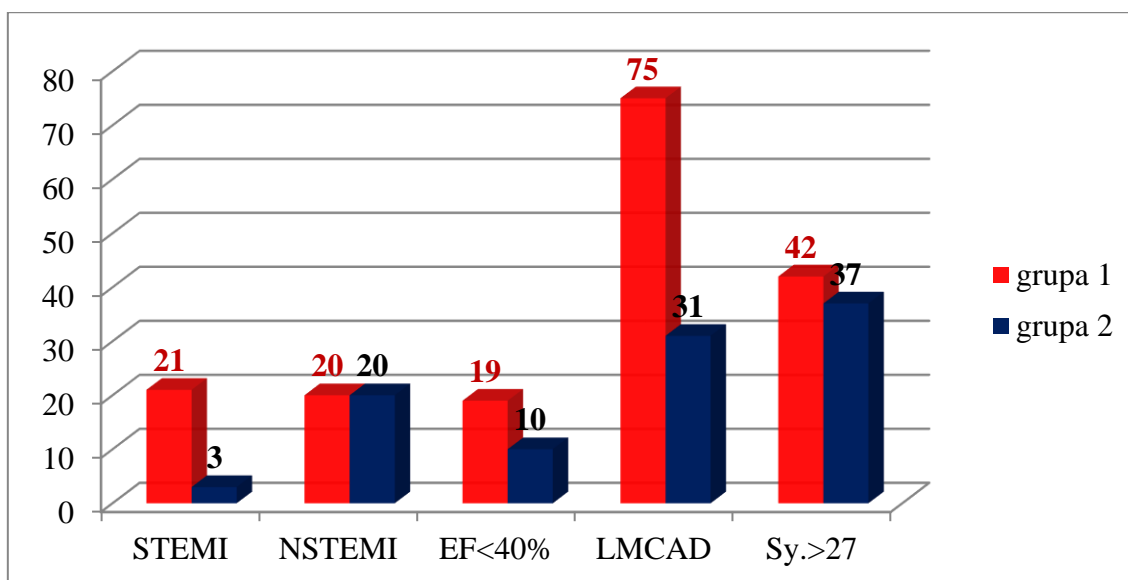
Naša studija je, nasuprot većini pomenutih studija, utvrdila da pripadnost polu nema nikakvog uticaja na povećanu postoperativnu drenažu, na povećanu potrebu za transfuzijama, kao i da nema nikakvog uticaja na pojavu postoperativnih komplikacija, odnosno na postoperativni morbiditet.

Pacijenti iz Grupe 1 su bili znatno teži i zahtevniji za lečenje, broj pacijenata sa preoperativnim kardiogenim šokom, edemom pluća i srčanom dekompenzacijom je bio veći, te bi se moglo očekivati da Grupa 1 ima mnogo veći morbiditet i mortalitet, čak i kada se zanemari negativan uticaj dvojne antitrombocitne terapije. Analizirajući skupljene podatke, konstatovano je da je u Grupi 1 **EuroSCORE I** bio statistički značajno viši. (Grafikon 2)



Grafikon 2: Prosečan **EuroSCORE I** ($p < 0,001$)

U prilog činjenici da su pacijenti iz Grupe 1 bili teži, govori i podatak da je u toj grupi bio i statistički značajno veći broj pacijenata sa oboljenjem glavnog stabla leve koronarne arterije, kao i pacijenata sa STEMI. (Grafikon 3)



Grafikon 3: Preoperativni činioci koji ukazuju na težinu koronarne bolesti

Skraćenice: STEMI – broj bolesnika sa STEMI, NSTEMI – broj bolesnika sa NSTEMI, EF<40% - broj bolesnika čija je eejkciona frakcija ispod 40%, LMCAD – prisustvo

oboljenja glavnog stabla leve koronarne arterije, $Sy > 27$ – broj bolesnika sa **SYNTAX Score** preko 27.

Optimalno vreme hirurške revaskularizacije miokarda nakon AMI je još uvek otvoreno i to pre svega zbog prisutnih različitih rezultata ovakvog lečenja, sa operativnim mortalitetom koji je ranije, pre ere dvojne antitrombotične terapije prema rezultatima Kolemna i saradnika varirao od 5 do 30%. [170] Teorijski gledano, prednosti rane hirurške revaskularizacije bi bile limitacija ekspanzije infarkta, izbegavanje nepovoljnog remodelinga leve komore, kao i izbegavanje vremenskog perioda čekanja na hiruršku intervenciju tokom koga su moguća različita nepovoljna dešavanja kao što su disfunkcija leve komore, poremećaji srčanog ritma, multiorganska disfunkcija i drugo. S druge strane, komplikacije rane hirurške revaskularizacije bi mogle biti reperfuzione povrede sa razvojem hemoragijskog infarkta uz dodatno oštećenje miokarda, sistemski inflamatorni odgovor zbog preduzete operacije i drugo. [171] Pre ere PCI, mišljenje da je rana kardiohirurška revaskularizacija štetna i da treba sačekati najmanje 30 – 60 dana od infarkta kako bi se elektivno pristupilo takvom pacijentu, bilo je preovlađujuće mišljenje u našoj zemlji. Nažalost i nakon dokaza o uspešnosti PCI, njegovog uticaja na, pre svega, preživljavanje pacijenata i na limitaciju infarktne ekspanzije sa izbegavanjem komplikacija AMI, kardiohirurško mišljenje se nije menjalo, objašnjavajući to negativnim uticajem kardiopulmonalnog bajpasa i hirurške traume kod ovako vulnerabilnog bolesnika. Međutim, razvojem hirurških tehnika, metoda protekcije miokarda, sve masovnijim uvođenjem metoda hirurške revaskularizacije miokarda bez korišćenja kardiopulmonalnog bajpasa kao i hirurgije na kucajućem srcu uz korišćenje kardiopulmonalnog bajpasa, razvojem sistema mehaničke potpore (balon pumpa - IABP, ekstrakorporalna membranska oksigenacija – ECMO, asistiraćih uređaja cirkulacije – LVAD i drugo), mišljenje se polako menjalo, mada se i danas, u eri *evidence-based* medicine, povremeno čuju stavovi da treba sačekati 30 ili 60 dana da bi se izvršila hirurška revaskularizacija nakon infarkta miokarda. Posebnu grupu bolesnika predstavljaju i oni kojima je zbog neuspele PCI neophodna hitna hirurška revaskularizacija. Mortalitet i morbiditet kod tih pacijenata je znatno veći od onih koji su podvrgnuti elektivnoj bajpas hirurgiji. Delimično, razlog za to je i komplikovanija koronarna anatomija ovakvih pacijenata, antiagregaciona terapija koja se daje pre PCI, komorbiditet i starost pacijenata koji se podvrgavaju PCI, kao i stanje samog pacijenta koji se mora podvrgnuti hitnoj operaciji. Pokazano je da nekoliko faktora

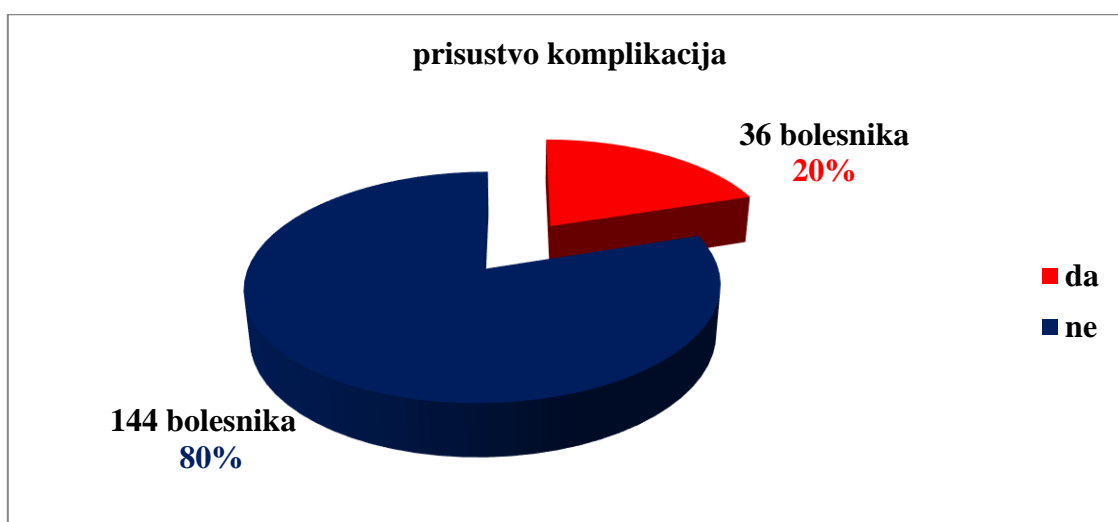
utiče na povećan morbiditet i mortalitet ovih pacijenata: snižena sistolna funkcija leve komore, skorašnji akutni koronarni sindrom, kompleksna koronarna anatomija i morfologija lezije, kardiogeni šok, veća starost pacijenta, odsustvo kolaterala, prisutnost prethodnog PCI kao i prolongirano vreme transfera ovih pacijenata do kardiohirurške sale. [110,111,112] Ukoliko se postigne kompletna revaskularizacija u najkraćem vremenu od neuspele PCI, dugoročna prognoza je slična onoj kod elektivne CABG. [172]

Velika studija iz bolnice Laval (Kvabek, Kanada), u kojoj je rađena multivarijantna analiza faktora rizika perioperativnog mortaliteta kod 13545 bolesnika sa miokardnim infarktom kod kojih je, u različitom periodu nakon infarkta rađena hirurška revaskularizacija miokarda, konstatuje da je starost pacijenta jedan od osnovnih parametara na osnovu koga se može odrediti vreme (*timing*) hirurške revaskularizacije miokarda, navodeći podatke da je mortalitet kod pacijenata mlađih od 65 godina najveći ukoliko se oni operišu između drugog i sedmog dana, a najmanji ukoliko se operišu unutar prvih šest sati ili nakon sedmog dana od pojave AIM. Isti autori preporučuju, da se zbog visokog mortaliteta neposredno nakon pojave simptoma AIM, hirurška revaskularizacija odloži za kasnije, poželjno nakon 30 dana, jer je pokazano da se mortalitet kod tada operisanih ovakvih bolesnika ne razlikuje od mortaliteta drugih elektivno revaskularizovanih bolesnika. Njihova studija konstatuje da su, osim godina starosti, izvesne hronične bolesti, kao što je hronična bubrežna insuficijencija, hronična opstruktivna plućna bolest, periferna vaskularna bolest, kao i ejakciona frakcija ispod 40%, osnovni faktori rizika i uzroci povećanog morbiditeta i mortaliteta, uz konstataciju da je period između 24h nakon pojave simptoma AMI i sedmog dana, najopasniji period za hiruršku revaskularizaciju miokarda bez obzira na starost bolesnika. [171] Skorija, ali znatno manja studija (Dresden, Nemačka) koja se bavila faktorima rizika nakon hirurške revaskularizacija miokarda kod pacijenata sa ACS (220 pacijenata, od čega 88 pacijenata sa nestabilnom anginom, 97 pacijenata sa NSTEMI i 35 pacijenata sa STEMI) identifikovala je starost pacijenata, NYHA razred, ejakcionu frakciju ispod 45%, potrebu za kateholaminima, kardiogeni šok, bubrežnu slabost i visok **EuroSCORE** kao značajne prediktore hospitalnog mortaliteta. [126]

Bez obzira što je, kao i u pomenutoj drezdenskoj studiji, broj pacijenata, koji bi bio potreban da se pokaže statistička značajnost uticaja pojedinih činilaca na mortalitet suviše

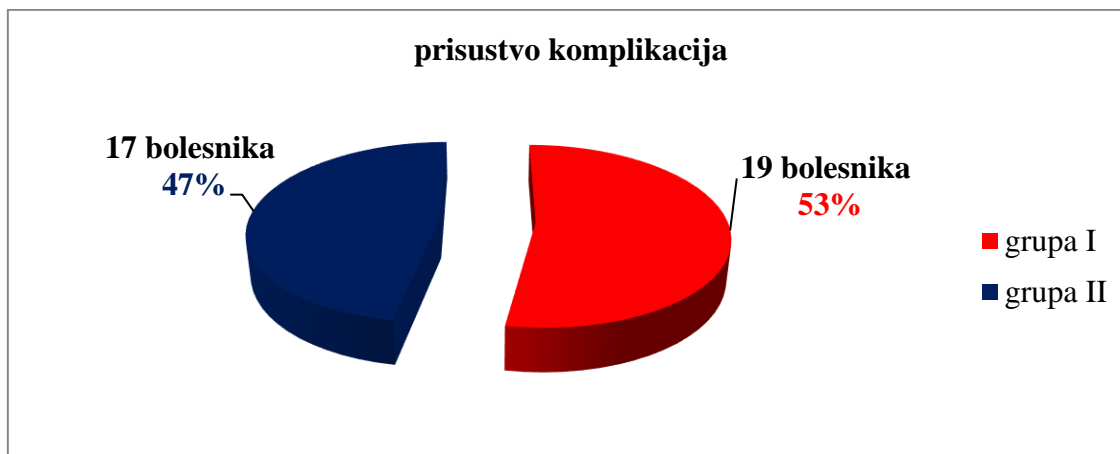
mali, činjenica je da u našoj studiji nije bilo mortaliteta (hospitalni i tridesetodnevni mortalitet je bio 0 u obe ispitivane grupe bolesnika), tako da ne bismo ni mogli da ispitujemo faktore rizika za mortalitet, ali može da se konstatuje, da odsustvo mortaliteta ukazuje na činjenicu da je rana hirurška revaskularizacija miokarda bezbedan i efikasan način lečenja bolesnika sa ACS (u periodu manjem od 5 dana od uzimanja poslednje doze klopidogrela).

Kada se radi o morbiditetu, koji se najviše ogleda u broju postoperativnih komplikacija kao i u dužini hospitalizacije, u našoj studiji smo došli do jasnih zaključaka. Pre svega, od ukupnog broja pacijenata, njih 36 (20%) je imalo neku od postoperativnih komplikacija. (Grafikon 4)



Grafikon 4: Prisustvo postoperativnih komplikacija

Pre svega, konstatovano je da vreme proteklo od koronarografije (odnosno od poslednjeg uzimanja dvojne antitrombocitne terapije) do operacije (hirurške revaskularizacije miokarda) nije značajno uticalo na pojavu postoperativnih komplikacija, odnosno 53% od ukupnog broja bolesnika sa komplikacijama je bilo iz Prve, a 47% iz Druge grupe. (Grafikon 5)



Grafikon 5: Pojava postoperativnih komplikacija po ispitivanim grupama ($p=0,941$)

Kraće rečeno, Grupa 1 nije imala statistički značajno veći broj komplikacija od Grupe 2, što može ukazati na činjenicu da je rana hirurška revaskularizacija miokarda kod pacijenata sa ACS (u periodu manjem od 5 dana od uzimanja poslednje doze klopidogrela) bezbedna i efikasna metoda, bez obzira da li se radi o nestabilnoj angini, NSTEMI ili STEMI.

Nasuprot pomenutim rezultatima raznih studija, statistička analiza rezultata iz naše studije nije pokazala visoku statističku značajnost uticaja bubrežne slabosti na morbiditet, već samo graničnu značajnost ($p=0,062$), kakva je pokazana i za pacijente sa neurološkim oboljenjem ($p=0,052$). Razlog tome se može tražiti u činjenici da su iz studijskih grupa isključeni pacijenti koji su rađeni bez korišćenja kardiopulmonalnog bajpasa, kao i oni kojima je hirurška revaskularizacija rađena uz kardiopulmonalni bajpas ali na kucajućem srcu (bez upotrebe aortne kleme i kardioplegičnog aresta). Većinu bolesnika sa teškom bubrežnom slabošću koja ne zahteva hemodijalizu, kao i većinu bolesnika sa težim neurološkim deficitom, smo operisali bez korišćenja kardiopulmonalnog bajpasa, dok smo pacijente koji su na hroničnom programu hemodijalize operisali uz pomoć kardiopulmonalnog bajpasa, ali na kucajućem srcu.

Kod pacijenata koji imaju završni stadijum bubrežne insuficijencije i već su na hemodijalizi, morbiditet i mortalitet nakon hirurške revaskularizacije srčanog mišića je povećan, i to povećanje je u direktnoj srazmeri sa težinom bubrežne bolesti. [173] Poznata je činjenica da polovina pacijenata koji su na hemodijalizi umre od kardiovaskularnih bolesti. [174] Međutim iako su rizici za hiruršku revaskularizaciju veliki, iako je pokazano

da je dugoročno preživljavanje takvih pacijenata znatno manje, opservacione studije su pokazale da je preživljavanje pacijenata sa višesudovnom koronarnom bolešću (a koji su na dijalizi) veće kada im se uradi hirurška revaskularizacija nego da su samo na medikamentoznoj terapiji. [175] Ukoliko je naravno očekivani životni vek ovih pacijenata veoma snižen zbog nekardijalnih uzroka, CABG se ne preporučuje. Najčešće komplikacije koje se javljaju kod pacijenata koji su na hemodijalizi nakon CABG su medijastinitis, transfuzije krvi sa svim svojim negativnim efektima, prolongirana mehanička ventilacija, a primećen je i veći broj reintervencija i reoperacija, moždani udar, i sve to uz produženu postoperativnu hospitalizaciju. [176]

Periferna arterijska bolest i hronična opstruktivna plućna bolest, oboljenja koja su prema rezultatima većine studija praćena većim brojem komplikacija nakon hirurške revaskularizacije miokarda, nisu predstavljali faktore rizika za povišen morbiditet u našoj studiji. Iako se preporučuje optimalizacija plućnih funkcija preoperativno, sa vežbama respiratornih mišića kod svih pacijenata sa COPD, kod većine pacijenata iz studije mi nismo imali vremena da se time pozabavimo (pogotovo kod onih koji su operisani istog dana kada je rađena koronarografija). Neke studije su pokazale da profilaktička upotreba nazalnog kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima nakon CABG-a poboljšava plućnu funkciju i štiti od postoperativnih komplikacija, međutim mogućnost ove upotrebe kod pacijenata sa većim oštećenjima plućne funkcije nije uvek moguća. [177,178] Iako se neinvazivna ventilacija sa pozitivnim pritiskom može uspešno koristiti kod osoba sa graničnom plućnom funkcijom, treba je izbegavati zbog mogućnosti gastrične dilatacije sa rizikom od gastrične distenzije koja izaziva povraćanje i aspiraciju. Poboljšanje plućne funkcije se može postići upotrebom visoke torakalne epiduralne anestezijske, ali i tu postoji opasnost, ovaj put zbog moguće paraspinalne i epiduralne hemoragije, tako da smo mi kod svih pacijenata pribegavali opštoj anesteziji sa endotrahealnom intubacijom. Upotrebom kortikosteroida preoperativno zajedno sa bronhodilatatorima može se donekle popraviti plućna funkcija preoperativno i nakon kardiohirurških procedura, što je i korišćeno kod većine pacijenata iz studije sa COPB. Što se tiče *off-pump* tehnike, njenim korišćenjem ne možemo prevenirati plućne komplikacije. [179]

Prisustvo PAD kod pacijenata sa koronarnom bolešću je veoma često, a predstavlja nezavisan prediktor povećanog morbiditeta i mortaliteta (kako ranog, tako i kasnog). PAD je takođe nezavisan prediktor moždanog udara kod CABG pacijenata. [180] U mnogim slučajevima se javlja pogoršanje PAD nakon hirurške revaskularizacije miokarda, koje zahteva hirurško lečenje (revaskularizacija ekstremiteta ili amputacija). Revaskularizacija ekstremiteta pre kardiohirurške revaskularizacije ne dovodi do poboljšanja rezultata CABG. Pokazano je da je prethodni moždani udar nezavisan prediktor perioperativnog moždanog udara. Slično se može reći i za bolesnike sa prethodno prisutnim tranzitornim ishemičkim atacima (TIA). Ta činjenica značajno utiče na povećanje mortaliteta, a pre svega morbiditeta i produžene hospitalizacije. Incidenca moždanog udara nakon CABG varira od 1,4% do 3,8% u zavisnosti od proučavane populacije i kriterijuma na osnovu kojih se postavlja dijagnoza moždanog udara. [181] Faktori rizika su veća starost bolesnika, prethodni moždani udari, diabetes mellitus, hipertenzija, kao i postojanje radiografski dijagnostikovane difuzne aterosklerotske bolesti. [182] Mada su makro i mikroembolizacija osnovni uzročnici moždanog udara, hipoperfuzija, verovatno zajedno sa embolizacijom, predstavlja najznačajniji faktor rizika. [183] Kod pacijenata sa ovom komplikacijom, smrtnost je desetostruko povećana, kao i dužina trajanja hospitalizacije. *Off-pump* hirurgija je jedan od načina hirurške revaskularizacije miokarda koji se ranije preporučivao kod pacijenata koji imaju povećan rizik. Međutim, veće studije nisu našle postojanje statistički značajne razlike između *off-* i *on-pump* grupe. Razlog za to je verovatno sam način izvođenja *off-pump* hirurgije, jer samo koronarna hirurgija bez dodirivanja aorte (*aortic no touch*), koja se radi u kompletnoj heparinizaciji kao i *on-pump* hirurgija, dovodi do značajne redukcije cerebrovaskularnih komplikacija.

Saglasno drugim autorima, uznapredovali stepen miokardne disfunkcije koji se manifestovao kardiogenim šokom i nižom ejakcionom frakcijom, kao i postojanje akutnog miokardnog infarkta (pre svega STEMI) statistički su značajno uticali na pojavu postoperativnih komplikacija. [126,142,171] Poznato je da je svaka kardiohirurška intervencija uz korišćenje kardiopulmonalnog bajpasa i kardioplegije praćena neposredno postoperativno izvesnim stepenom miokardne disfunkcije. Ukoliko se radi o pacijentima sa očuvanom ejakcionom frakcijom i bez preoperativnih znakova miokardne nekroze (AIM), ta disfunkcija prolazi nezapaženo. Međutim, u slučajevima težih preoperativnih

miokardnih oštećenja, dodatna postoperativno slabljenje srčane funkcije može značajno da utiče kako na morbiditet, tako i na mortalitet bolesnika.

Udruženost visokog **SYNTAX Score** i manjeg broja bajpaseva sa statističkim značajnom pojavom postoperativnih komplikacija možemo objasniti pre svega prisustvom difuzne koronarne bolesti i nemogućnošću totalne revaskularizacije (mada multivarijantnom analizom nije pokazano da su oni najznačajniji prediktori razvoja postoperativnih komplikacija). Samim tim i protekcija miokarda je lošija, tako da je pojava miokardne disfunkcije češća i izraženija.

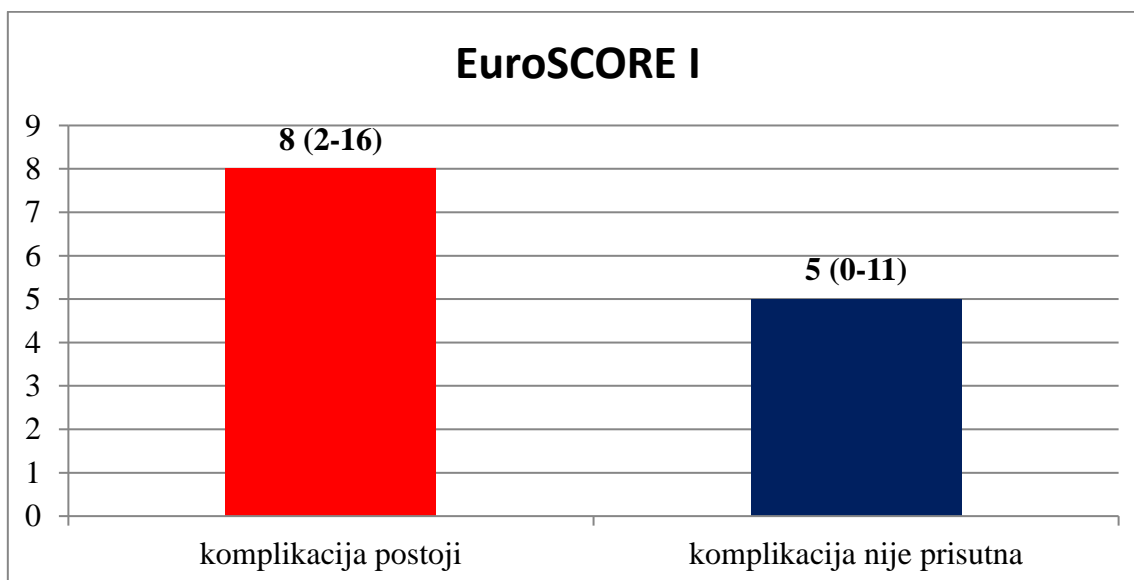
Nekroza izvesnog broja miocita uvek nastaje tokom ili neposredno nakon CABG, a uzrokovana je manipulacijom srca, kanulacijom desne pretkomore, neadekvatnom miokardnom protekcijom i reperfuzijom, intraoperativnom defibrilacijom i drugim faktorima. Etiologija perioperativne miokardne ishemije i infarkta je uglavnom u poremećaju odnosa snabdevanja miokarda kiseonikom i potreba miokarda za kiseonikom, koji je posledica kompleksnih biohemijskih i mikroanatomskih, sistemskih ili vaskularnih abnormalnosti koje uglavnom nisu dostupne uobičajenoj dijagnostici. Adekvatna hirurška reperfuzija je od najvećeg značaja, čak i u slučajevima kada uzrokuje inicijalno neka reperfuzionna oštećenja. Smatra se da različiti medijatori dovode do poremećaja permeabilnosti ćelije, a pre svega mitohondrija, što dovodi do smrti ćelije. Problem leži u činjenici da ni jedna farmakološka intervencija koja bi služila za sprečavanje reperfuzionog oštećenja, a koja je korišćena, nije bila dovoljno efikasna. [184,185,186,187]

Veličina reperfuzionih povreda zavisi od brojnih faktora od kojih se najznačajniji stanje bolesnikove koronarne cirkulacije, prisustvo aktivne (*on-going*) ishemije ili infarkta, prethodne medikamentozne terapije, upotrebe mehaničke potpore cirkulacije (npr. balon pumpe), izbora hirurške tehnike (*off-pump* ili *on-pump*) i dr. CPB sa ishemičkim arestom indukuje oslobađanje citokina i hemokina koji su uključeni u celularnu homeostazu, trombozu, koagulaciju, oksidativni stres, adheziju krvnih elemenata za endotel i drugo. [188,189] Strategije kontrolisane reperfuzije tokom CPB koje podrazumevaju prolongiranu upotrebu tople krvne kardioplegije u koju su dodati izvesni metaboliti se retko upotrebljavaju. Češće se rade rutinske metode postizanja aresta hladnom kristaloidnom kardioplegijom, retrogradnom ili anterogradnom krvnom kardioplegijom i sl. Danas postoje i neke mehaničke metode prekondicioniranja i postkondicioniranja, ali se

retko primenjuju (povremene okluzije aorte, koronarnih arterija i sl). Nešto češće se koristi tzv. udaljeno prekondicioniranje ali, za sada, ne postoje sigurni pokazatelji uspešnosti metode.

Uticaj dužine trajanja vantelesnog krvotoka je takođe statistički značajno uticao na pojavu postoperativnih komplikacija, i u vezi je sa prolongiranom lošijom tkivnom perfuzijom koja je u najvećoj meri posledica nepulsatilnog protoka krvi, kao i posledica drugih činilaca o kojima je već bilo reči.

Multivarijantna analiza prediktora pojave postoperativnih komplikacija je pokazala rezultate slične većini drugih studija. Kao najznačajniji prediktori su identifikovani starost pacijenta i **EuroSCORE I**, dok pripadnost Grupi 1 ili 2 to nije bila, te je, samim tim, pokazano da rane operacije pacijenata u akutnom koronarnom sindromu nisu ono što treba da plaši hirurge, već da je potrebno obratiti pažnju na starost bolesnika koja je bila jedan od najznačajnijih prediktora i za dobijanje transfuzija krvi i krvnih derivata i jedan od dva najznačajnija prediktora za pojavu postoperativnih komplikacija. (Grafikon 6)



Grafikon 6: Uticaj izračunate vrednosti **EuroSCORE I** na pojavu komplikacija ($p < 0,001$)

I dok je **HAS-BLEED Score** bio jedan od najznačajnijih prediktora za dobijanje transfuzija, **EuroSCORE I** je bio najznačajniji prediktor pojave postoperativnih komplikacija - sistem skoriranja koji nije utvrđen kao skor za predviđanje morbiditeta, već mortaliteta u kardiohirurgiji. Pored ovog sistema, naknadno su se razvili i **Logistic**

EuroSCORE a nakon toga i **EuroSCORE II**, radi još tačnijeg određivanja mortaliteta. Brojnim studijama je pokazano da je kompleksnost računanja **EuroSCORE II** opravdana, te da dovodi do tačnije procene operativnog rizika. [190] U ovoj studiji je korišćen **EuroSCORE I** iz razloga što je studija počela 2008. godine, kada je svim pacijentima pre operacije rađen **EuroSCORE II** koji je jednostavniji i ne podrazumeva kompleksan način računanja kakav zahtevaju ostali skorovi, te što kasnije, nije postojala mogućnost da se primeni novo skoriranje na već ranije operisane pacijente.

U svakom slučaju, nije krvarenje ono što treba da nas brine pri odluci da li datog pacijenta treba hitnije operisati, već pre svega treba misliti na druge činioce koji mogu da utiču na loš ishod rane hirurške revaskularizacije, odnosno mogu da nas navode na zaključak da bi kod datog pacijenta čekanje bilo korisnije.

6. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici sa ACS koji su preoperativno dobijali klopidogrel i koji su operisani hitno unutar pet dana od poslednje doze datog klopidogrela imaju veću postoperativnu drenažu, ali nemaju veći broj fatalnih krvarenja ili krvarenja koja bi zahtevala hiruršku reeksploraciju.
2. Bolesnici sa ACS koji su preoperativno dobijali klopidogrel i koji su operisani hitno unutar pet dana od poslednje doze datog klopidogrela imaju veću potrebu za transfuzijama krvi i krvnih derivata.
3. Bolesnici sa ACS koji su preoperativno dobijali klopidogrel i koji su operisani hitno unutar pet dana od poslednje doze datog klopidogrela nemaju veći morbiditet i mortalitet od bolesnika koji su operisani nakon pet dana čekanja da prođe efekat klopidogrela.
4. Hitna hirurška revaskularizacija miokarda kod bolesnika sa ACS unutar pet dana od davanja poslednje doze klopidogrela je efikasna i bezbedna metoda lečenja.
5. Odluka o tome koji bolesnik treba da bude hitnije operisan, i kada treba da bude operisan, mora biti individualna, u zavisnosti od samog bolesnika, njegove starosti, komorbiditeta i stepena njegove ugroženosti, i treba da se donosi konzilijarno, od strane tima (kardiolog, kardiohirurg, anesteziolog).

7. LITERATURA

1. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije (homepage on the Internet). Beograd: Istraživanje zdravlja stanovništva u 2006. godini. (Updated 2006 Nov 8th; cited 2008 Oct 26th). Available at <http://www.zdravlje.sr.gov.yu/showpage.php?id=142>.
2. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: Do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93:177-82.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
5. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–877.

6. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergel C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
7. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* 2010;56:642–650.
8. Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162:81–88.
9. Hamm CW, Moellmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute coronary syndrome. In: Camm AJ, Lu¨scher TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
10. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2538–2547.
11. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:2941–2945.
12. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047–2052.
13. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.
14. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:531–537.
 15. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700
 16. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1642–1650.
 17. Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med* 2009;16:693–698.
 18. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409–1420.
 19. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:623–629.
 20. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram

- identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
21. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIB/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
 22. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993;39:131–142.
 23. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:251–256.
 24. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1411–1421.
 25. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001;22:1997–2006
 26. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–1349.
 27. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009;122: 107–108.

28. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31: 2197–2204.
29. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;94:457–462.
30. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:1013–1017.
31. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111:754–760.
32. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042–2049.
33. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, Cohen M, Kleiman NS, Langer A, Aylward PE, Col JJ, Reist C, Ferguson JJ, Califf RM. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J Gen Intern Med* 2008;23: 310–316.
34. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.
35. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440–1445.
36. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, Rifai N, Cannon CP, Hazen SL. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in

- acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008;29:1096–1102.
37. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
 38. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
 39. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60–68.
 40. De Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–872
 41. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.
 42. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 2010;160:88–94.
 43. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174–2181.
 44. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335–371.

45. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57–66.
46. Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med* 2010;17:1–10.
47. Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, Agnelli G, Bentivoglio M, Zuchi C, Anderson FA, Gore JM, Lopez-Sendon J, Wyman A, Kennelly BM, Fox KA. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2010;31:430–438.
48. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthart L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 1998;81:678–681.
49. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717–722.
50. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986;57:899–906.
51. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
52. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose

- clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–1243.
53. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906–2913.
 54. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
 55. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966–972.
 56. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.
 57. Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:486–501.
 58. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312–1319.
 59. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–1830.

60. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillablower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097–1105.
61. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–997.
62. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–2633
63. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E, PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007;116:2923–2932.
64. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475–484.
65. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G,

- Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
66. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
 67. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672–684.
 68. Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel P. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:185–193.
 69. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844–1851.
 70. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945
 71. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a

- report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139-e228
72. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–2190.
 73. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A, for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.
 74. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1668–1673.
 75. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AWJ, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;31:35–49.
 76. Buller C, Pate G, Armstrong P, O'Neill B, Webb J, Gallo R, Welsh R. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment. *Can J Cardiol* 2006;22:511–515.
 77. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results

- from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:468–476.
78. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, Bertrand ME, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JA, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW, Stone GW. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:807–814.
 79. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133: 670S–707S.
 80. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936–1942
 81. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005;111:1390–1397.
 82. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354: 1464–1476.
 83. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol* 2005;96:913–916
 84. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908–2917.

85. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71–80.
86. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 2435–2445.
87. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
88. Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008;155:140–146.
89. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1059–1067.
90. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–227.
91. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus

- selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–1104.
92. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114:I467–I472
 93. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:419–427.
 94. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1536–1541.
 95. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005;103:44–47.
 96. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363:2310–2319.
 97. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD004587.
 98. Vlaar PJ, Diercks GF, Svilaas T, Vogelzang M, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:937–942.
 99. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26:1676–1682

100. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
101. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006;27:1706–1711
102. Kjaergard H, Nielsen PH, Andreasen JJ, et al. Coronary artery bypass grafting within 30 days after treatment of acute myocardial infarctions with angioplasty or fibrinolysis—a surgical substudy of DANAMI-2. *Scand Cardiovasc J.* 2004;38:143–6.
103. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Role of cardiac surgery in the hospital phase management of patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000;85:1292–6.
104. Chiu FC, Chang SN, Lin JW, et al. Coronary artery bypass graft surgery provides better survival in patients with acute coronary syndrome or ST-segment elevation myocardial infarction experiencing cardiogenic shock after percutaneous coronary intervention: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:1326–30
105. Donatelli F, Benussi S, Triggiani M, et al. Surgical treatment for life-threatening acute myocardial infarction: a prospective protocol. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11:228–33.
106. Mehta RH, Lopes RD, Ballotta A, et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? *Am Heart J.* 2010;159:141–7.
107. Filizcan U, Kurc E, Cetemen S, et al. Mortality predictors in ST-elevated myocardial infarction patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Angiology.* 2011;62:68–73.

108. Kjaergard H, Nielsen PH, Andreasen JJ, et al. Coronary artery bypass grafting within 30 days after treatment of acute myocardial infarctions with angioplasty or fibrinolysis—a surgical substudy of DANAMI-2. *Scand Cardiovasc J.* 2004;38:143–6.
109. Creswell LL, Moulton MJ, Cox JL, et al. Revascularization after acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:19–26.
110. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, et al. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:503–11, e1–3.
111. Ngaage DL, Cale AR, Cowen ME, et al. Early and late survival after surgical revascularization for ischemic ventricular fibrillation/tachycardia. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1278–81.
112. Roy P, de Labriolle A, Hanna N, et al. Requirement for emergent coronary artery bypass surgery following percutaneous coronary intervention in the stent era. *Am J Cardiol.* 2009;103:950–3.
113. Frutkin AD, Mehta SK, Patel T, et al. Outcomes of 1090 consecutive, elective, nonselected percutaneous coronary interventions at a community hospital without onsite cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2008; 101:53–7.
114. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, et al. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:501–8.
115. Ting HH, Raveendran G, Lennon RJ, et al. A total of 1007 percutaneous coronary interventions without onsite cardiac surgery: acute and long-term outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1713–21.
116. Hake U, Iversen S, Jakob HG, et al. influence of incremental preoperative risk factors on the perioperative outcome of patients undergoing emergency versus urgent coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989;3:162–8.
117. Talley JD, Weintraub WS, Roubin GS, et al. Failed elective percutaneous transluminal coronary angioplasty requiring coronary artery bypass surgery. In-hospital and late clinical outcome at 5 years. *Circulation.* 1990;82:1203–13.

118. Wang N, Gundry SR, Van Arsdell G, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty failures in patients with multivessel disease. Is there an increased risk? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:214–21.
119. Klepzig H Jr, Kober G, Satter P, et al. Analysis of 100 emergency aortocoronary bypass operations after percutaneous transluminal coronary angioplasty: which patients are at risk for large infarctions? *Eur Heart J.* 1991;12:946–51.
120. Barakate MS, Bannon PG, Hughes CF, et al. Emergency surgery after unsuccessful coronary angioplasty: a review of 15 years' experience. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1400–5.
121. Feit F, Brooks MM, Sopko G, et al., BARI Investigators. Long-term clinical outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Registry: comparison with the randomized trial. *Circulation.* 2000;101:2795–802.
122. King SBI, Barnhart HX, Kosinski AS, et al. Angioplasty or surgery for multivessel coronary artery disease: comparison of eligible registry and randomized patients in the EAST trial and influence of treatment selection on outcomes: Emory Angioplasty versus Surgery Trial Investigators. *Am J Cardiol.* 1997;79:1453–9.
123. Chevalier P, Burri H, Fährat F, et al. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:330–5.
124. Russo A, Suri RM, Grigioni F, et al. Clinical outcome after surgical correction of mitral regurgitation due to papillary muscle rupture. *Circulation.* 2008;118:1528–34.
125. Shamshad F, Kenchaiah S, Finn PV, et al. Fatal myocardial rupture after acute myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion Trial (VALIANT). *Am Heart J.* 2010;160:145–51.
126. Alexiou K, Kappert U, Staroske A, et al. Coronary surgery for acute coronary syndrome: which determinants of outcome remain? *Clin Res Cardiol.* 2008;97:601–8.
127. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, et al. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1693–701.

128. Hongo RH, Ley J, Dick SE, et al. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:231–7.
129. Herman CR, Buth KJ, Kent BA, et al. Clopidogrel increases blood transfusion and hemorrhagic complications in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:397–402.
130. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:583–90.
131. Firanesco CE, Martens EJ, Schonberger JP, et al. Postoperative blood loss in patients undergoing coronary artery bypass surgery after preoperative treatment with clopidogrel. A prospective randomised controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:856–62.
132. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation.* 2009;120:2577–85.
133. McLean DS, Sabatine MS, Guo W, McCabe CH, Cannon CP. Benefits and risks of clopidogrel pretreatment before coronary artery bypass grafting in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in CLARITY-TIMI 28. *Thromb Thrombolysis* 2007;28:1025-32.
134. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dualantiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention:A randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
135. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding aftercoronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001;29:2271-5.
136. Singh S, Neshar N, Desai ND, et al. Clinical outcomes after urgent coronary artery bypass surgery in patients on clopidogrel: Are the risks tangible or anecdotal? *Circulation* 2007;116:II_683,(Abst).
137. Kim JH, Newby LK, Clare RM, et al. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2008;156:886-92.

138. Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:928-33.
139. Kacar SM; Mikic A; Kačar MB Postoperative Bleeding Following Preoperative Clopidogrel Administration in Patients with Haemoglobin Level Above 110 g/L Undergoing Urgent CABG. *Braz J Cardiovasc Surg* 2018;33(1):59-63
140. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, Pollack CVJr., Smith SC Jr., Ferguson TB, Peterson ED. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:281-6.
141. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, DiSesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr, Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*.2011;124:e652– e735.
142. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER, Shore-Lesserson LJ, Goodnough LT, Mazer CD, Shander A, Stafford-Smith M, Waters J, Baker RA, Dickinson TA, FitzGerald DJ, Likosky DS, Shann KG. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:944 –982.
143. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793–2801.
144. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555–1562.
145. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;155:1047–1053.

146. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1650–7.
147. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation.* 2006; 114:143–8.
148. van Straten AH, Bekker MW, Soliman Hamad MA, et al. Transfusion of red blood cells: the impact on short-term and long-term survival after coronary artery bypass grafting, a ten-year follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10:37–42.
149. van Straten AH, Kats S, Bekker MW, et al. Risk factors for red blood cell transfusion after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24:413–7.
150. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83 5 Suppl: S27– S86.
151. Taghaddomi RJ, Mirzaee A, Attar AS, et al. Tranexamic acid reduces blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 23: 312– 5.
152. Henry D, Carless P, Fergusson D, et al. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009; 180: 183– 93.
153. Schurr UP, Zund G, Hoerstrup SP, et al. Preoperative administration of steroids: influence on adhesion molecules and cytokines after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 1316– 20.
154. Werdan K, Pilz G, Muller-Werdan U, et al. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome—the ESSICS study. *CritCare Med.* 2008; 36: 716– 23.
155. Ghanta RK, Shekar PS, McGurk S, et al. Nonelective cardiac surgery in the elderly: is it justified? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140: 103– 9 e1.
156. Bardakci H, Cheema FH, Topkara VK, et al. Discharge to home rates are significantly lower for octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83: 483– 9.

157. Conaway DG, House J, Bandt K, et al. The elderly: health status benefits and recovery of function one year after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1421– 6.
158. Kim C, Redberg RF, Pavlic T, et al. A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions. *Clin Cardiol.* 2007; 30: 491– 5.
159. Bukkapatnam RN, Yeo KK, Li Z, et al. Operative mortality in women and men undergoing coronary artery bypass grafting (from the California Coronary Artery Bypass Grafting Outcomes Reporting Program). *Am J Cardiol.* 2010; 105: 339– 42.
160. King KB, Clark PC, Norsen LH, et al. Coronary artery bypass graft surgery in older women and men. *Am J Crit Care.* 1992; 1: 28– 35.
161. Nguyen JT, Berger AK, Duval S, et al. Gender disparity in cardiac procedures and medication use for acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008; 155: 862– 8.
162. Anand SS, Xie CC, Mehta S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1845– 51.
163. Fox AA, Nussmeier NA. Does gender influence the likelihood or types of complications following cardiac surgery? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004; 8: 283– 95.
164. Sharoni E, Kogan A, Medalion B, et al. Is gender an independent risk factor for coronary bypass grafting? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 57: 204– 8.
165. Becker ER, Rahimi A. Disparities in race/ethnicity and gender in in-hospital mortality rates for coronary artery bypass surgery patients. *J Natl Med Assoc.* 2006; 98: 1729– 39.
166. Ranucci M, Pazzaglia A, Bianchini C, et al. Body size, gender, and transfusions as determinants of outcome after coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: 481– 6.
167. Abbaszadeh M, Arabnia MK, Rabbani A, et al. The risk factors affecting the complications of saphenous vein graft harvesting in aortocoronary bypass surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008; 23: 317– 22.

168. Cartier R, Bouchot O, El-Hamamsy I. influence of sex and age on long-term survival in systematic off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34: 826– 32.
169. Ennker IC, Albert A, Pietrowski D, et al. Impact of gender on outcome after coronary artery bypass surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2009; 17: 253– 8.
170. Borja Ibanez Stefan James Stefan Agewall Manuel J Antunes Chiara Bucciarelli-DucciHéctor Bueno Alida L P Caforio Filippo Crea John A Goudevenos Sigrun Halvorsen. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume, Issue 2, 2018, 39:119–177,
171. Voisine P, Mathieu P, Doyle D, et al. Influence of time elapsed between myocardial infarction and coronary artery bypass grafting surgery on operative mortality. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2006; 29(3):319-23
172. Barakate MS, Bannon PG, Hughes CF, et al. Emergency surgery after unsuccessful coronary angioplasty: a review of 15 years' experience. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 1400– 5.
173. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation.* 2002; 106: 2207– 11.
174. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154– 69.
175. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, et al. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation.* 2004; 110: 1890– 5.
176. Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH, et al., Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2000; 102: 2973– 7.

177. Haeffener MP, Ferreira GM, Barreto SS, et al. Incentive spirometry with expiratory positive airway pressure reduces pulmonary complications, improves pulmonary function and 6-minute walk distance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2008; 156: 900e1– 8.
178. Zarbock A, Mueller E, Netzer S, et al. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest.* 2009; 135: 1252– 9.
179. Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, et al. Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. *Chest.* 2005; 127: 892– 901.
180. Bucarius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16 184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 472– 8.
181. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med.* 2007; 356: 706– 13.
182. Tarakji KG, Sabik JF III., Bhudia SK, et al. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA.* 2011; 305: 381– 90.
183. Gottesman RF, Sherman PM, Grega MA, et al. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke.* 2006; 37: 2306– 11.
184. Buckberg GD. Controlled reperfusion after ischemia may be the unifying recovery denominator. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140: 12– 8.
185. Alexander JH, Emery R Jr., Carrier M, et al. efficacy and safety of pyridoxal 5'-phosphate (MC-1) in high-risk patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the MEND-CABG II randomized clinical trial. *JAMA.* 2008; 299: 1777– 87.
186. Mangano DT, Miao Y, Tudor IC, et al. Post-reperfusion myocardial infarction: long-term survival improvement using adenosine regulation with acadesine. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 206– 14.
187. Smith PK, Shernan SK, Chen JC, et al. Effects of C5 complement inhibitor pexelizumab on outcome in high-risk coronary artery bypass grafting: Combined results from the PRIMO-CABG I and II trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 142: 89– 98.

188. Ghorbel MT, Cherif M, Mokhtari A, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery is associated with fewer gene expression changes in the human myocardium in comparison with on-pump surgery. *Physiol Genomics*. 2010; 42: 67–75.
189. Podgoreanu MV, Schwinn DA. New paradigms in cardiovascular medicine: emerging technologies and practices: perioperative genomics. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1965–77.
190. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg*. 2016 Aug;102(2):573-9.

PERSONALNA BIOGRAFIJA

Rođen u Beogradu 8.08.1963. godine.

Medicinski Fakultet u Beogradu završio 1989. godine.

Obavezan lekarski staž završio godinu dana kasnije (pod pokroviteljstvom Doma Zdravlja *Zvezdara*) u toku koga je i volontirao u Institutu za Kardiovaskularne Bolesti Kliničkog Centra Srbije (IKVB KCS) u Beogradu, gde se 1990. godine i zaposlio.

1995 g. je položio specijalistički ispit iz Opšte hirurgije, a potom na istom mestu radio kao kardiohirurg sve do 2006. godine.

Od 2001. do 2006. godine bio je načelnik Odeljenja intenzivne nege Instituta za Kardiovaskularne Bolesti KCS.

U toku rada na IKVB KCS godinu dana je proveo u Italiji (od novembra 1995. do novembra 1996) (*INTERNATIONAL HEART SCHOOL*) gde je pohađao nastavu kardiohirurgije na Univerzitetu Sv. Ana u Pizi, i gde je radio na kardiohirurgiji u *OSPEDALE RIUNITI DI BERGAMO*.

2001. je magistrirao na Univerzitetu u Beogradu, a 2002. godine postao načelnik Odeljenja za intenzivnu negu na IKVB KCS, gde je radio sve do 2006. godine.

U međuvremenu je bio i u Belgiji (Lueven) gde je ovladao tehnikom hirurške revaskularizacije miokarda na kucajućem srcu (*off-pump surgical myocardial revascularization*) kod Prof. P. Sergeant-a.

Sa IKVB KCS u Beogradu na IKVB Vojvodine u Sremskoj Kamenici prešao je u julu 2006, gde je do avgusta 2013, obavljao kardiohirurške poslove i gde je bio načelnik Transplantacionog odeljenja.

Subspecijalistički ispit je položio 2009. godine na Univerzitetu u Novom Sadu.

Avgusta 2013. se kao kardiohirurg zaposlio na Vojnomedicinskoj Akademiji u Beogradu, gde je obavljao poslove organizatora poslova kardiohirurgije.

Od avgusta 2014 je radio na Kardiohirurgiji Kliničkog Centra Srbije kao zamenik direktora Klinike za Kardiohirurgiju, a od 2016. kao načelnik Operacionog bloka.

Član je Srpskog Lekarskog Društva, Udruženja kardiovaskularnih i kardiotorakalnih hirurga Srbije, kao i član Evropskog udruženja za Kardio-torakalnu hirurgiju (EACTS).

Sve vreme rada u Beogradu i Novom Sadu aktivno je učestvovao na kongresima i edukacionim kursovima kako u zemlji, tako i u inostranstvu.

Uradio preko 3000 najrazličitijih kardiohirurških intervencija među kojima i najsloženije procedure (uključujući i minimalno invazivne procedure, transplantaciju srca, LVAD, ECMO i dr.).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a: Saša Kačar

broj upisa _____

Izjavljujem

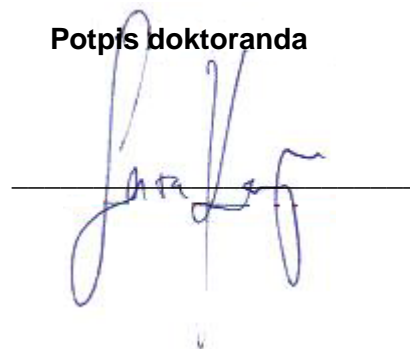
da je doktorska disertacija pod naslovom

„Hirurška revaskularizacija miokarda u akutnom koronarnom sindromu“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.03.2018 godine



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Saša Kačar

Broj upisa _____

Studijski program: Doktorske studije iz kardiohirurgije

Naslov rada: „**Hirurška revaskularizacija miokarda u akutnom koronarnom sindromu**“

Mentor Doc. Dr A. Mikić

Potpisani: Saša Kačar

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.03.2018 godine



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Hirurška revaskularizacija miokarda u akutnom koronarnom sindromu“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 20.03.2018 godine

Potpis doktoranda

