

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Nataša S. Kovačević-Kostić

**PREVENTIVNA UGRADNJA
IMPLANTABILNOG KARDIOVERTER
DEFIBRILATORA KOD BOLESNIKA SA
ISHEMIJSKOM BOLEŠĆU SRCA I
AORTOKORONARNIM BAJPASOM**

Doktorska disertacija

BEOGRAD 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Nataša S. Kovačević-Kostić

**PREVENTIVE IMPLANTATION OF
IMPLANTABLE CARDIOVERTER
DEFIBRILLATOR IN PATIENTS WITH
ISCHEMIC HEART DISEASE AND
AORTOCORONARY BYPASS**

Belgrade, 2013.

Mentor: Dr Sc.med. Goran Milašinović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta,
Univerziteta u Beogradu

Komentor: Dr Sc.med. Petar Đukić, redovni profesor u penziji Medicinskog fakulteta,
Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Dr Sc. med. Biljana Obrenović-Kirćanski, redovni profesor Medicinskog fakulteta,
Univerziteta u Beogradu

2. Dr Sc. med. Vesna Bumbaširević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u
Beogradu

3. Dr Sc. med. Vladislav Arsov, redovni profesor u penziji Medicinskog fakulteta,
Univerziteta u Beogradu

Datum odbrane:

PREVENTIVNA UGRADNJA IMPLANTABILNOG KARDIOVERTER DEFIBRILATORA KOD BOLESNIKA SA ISHEMIJSKOM BOLEŠĆU SRCA I AORTOKORONARNIM BAJPASOM

REZIME

Uvod: Naprasna srčana smrt (NSS) je prirodna smrt koja nastaje iz srčanih razloga, unutar jednog sata od početka akutnih kardiovaskularnih događaja, a prethodi joj nagli gubitak svesti. Najčešći uzrok je koronarna bolest (80%). Naprasna srčana smrt može nastupiti u bilo koje vreme od srčanog infarkta, a usled pojave komorske fibrilacije (VF) ili brze prolongirane komorske tahikardije (VT) koja alterira u VF. Perioperativni srčani zastoj kod operacija na otvorenom srcu se javlja u 0,7-2,9% bolesnika. Preživljavanje ovih bolesnika je 17-79%. Terapije beta blokatorima i amiodaronom nije dala zadovoljavajuće rezultate u prevenciji NSS uzrokovane malignim poremećajima ritma za razliku od profilaktičke implantacije implantabilnog kardioverter defibrilatora (ICD). Ovo je potvrdilo nekoliko studija: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT), The Multi-center Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT), MADIT II i Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT).

U The Coronary-Artery Bypass Graft-Patch (CABG-Patch) studiji primarne prevencije NSS, u koju su, kao i kod nas, uključeni bolesnici kojima je urađena hirurška revaskularizacija miokarda i sa ejskcionom frakcijom $EF \leq 36\%$, nije dokazana povezanost preživljavanja sa implantacijom ICD-a na osnovu kumulativnih krivi preživljavanja. Razlika između naše i CABG-Patch studije bila je u tome što su oni intraoperativno implantirali ICD bolesnicima koristeći epikardnu „patch“ elektrodu, a mi između prvog i trećeg meseca po revaskularizaciji miokarda, plasirajući elektrodu transvenoznim putem, endokardno.

Primarni cilj ove studije bio je da ispita da li je opšte preživljavanje duže kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca, $EFLV \leq 35\%$, bez predhodno registrovanih

NSVT, VT i VF, a posle učinjenog aortokoronarnog bajpasa i kojima je preventivno implantiran ICD, nego kod bolesnika sa antiaritmijom terapijom β -blokatorima i Amiodaronom. **Sekundarni ciljevi studije** su bili: analiza učestalosti NSVT, VT i VF u obe grupe, ispitivanje ukupnog i aritmijom mortaliteta između grupa i upoređivanje kvaliteta života mereno upitnikom "Minnesota living With Heart Failure" 12 meseci nakon ugradnje ICD-a ili CABG operacije.

Materijal i metode: Studija je prospektivna, randomizovana. Bolesnici su podeljeni u dve grupe, od kojih je kod 29 bolesnika preventivno implantiran ICD, a kontrolna grupa od 36 bolesnika bila je samo na medikamentoznoj terapiji malignih komorskih poremećaja ritma, nakon operacije aortokoronarnog bajpasa. Implantiran je ICD u periodu od najmanje jednog do tri meseca po operaciji. Analiza aritmija je vršena sa Holter zapisa i memorije ICD-a.

U radu smo koristili od metoda deskriptivne **statistike:** mere centralne tendencije (aritmetička sredina i mediana), mere varijabiliteta (interval varijacije i standardna devijacija) i relativne brojeve. Od metoda analitičke statistike koristili smo: metode za procenu značajnosti razlike i to: Studentov t test, test sume rangova, Hi kvadrat test i Fišerov test. Takođe za analizu preživljavanja bolesnika sa implantiranim ICD-om, kao i bolesnika lečenih medikamentoznom terapijom korišćene su Kaplan-Meier-ova metoda, kao i Log-Rank test.

Rezultati: U vrednostima EF-a ($27,00 \pm 5,97$) između grupa na početku studije nije bilo statistički značajne razlike (0,10). Ispitivane grupe su bile homogene posmatrajući pol, starost, pridružene bolesti i preoperativne laboratorijske nalaze.

Ukupna smrtnost za period praćenja je bila 15,4%; u grupi sa implantiranim ICD-om bila 20,7%, a u kontrolnoj grupi na medikamentoznoj terapiji 11,1%. Nije dokazana statistička značajnost između grupa ($p=0,29$). Kaplan Meierove krive ne pokazuju razlike u preživljavanju (Log-Rank $p=0,27$).

Na kraju ukupnog perioda praćenja od srčanog uzroka umrlo je 7/65 (10,80%) pacijenata. Nije bilo statistički značajne razlike u smrtnosti između grupa ($p=0,92$). U ICD grupi umrlo je 3/29 (10,30%), dok je u kontrolnoj grupi umrlo 4/36 (11,10%) bolesnika. Kaplan Meierove krive ne pokazuju razlike u preživljavanju od srčane smrti (LogRank $p=0,98$).

Od ukupnog broja bolesnika u studiji za period praćenja od $39,35 \pm 21,37$ sa

malignim ventrikularnim poremećajima je bilo 15 bolesnika (23,10%), od kojih 12 u ICD grupi sa 41,40% i tri u kontrolnoj grupi što predstavlja 8,30%. Poredeći između posmatranih grupa postoji statistička značajnost ($p=0,02$). Kod tih 15 bolesnika, 60 puta je došlo do pojave malignih poremećaja ritma i to 57 u ICD grupi i tri u kontrolnoj.

Dobijeni podaci, kako ukupan broj Minesota skora, tako i izolovano fizički i mentalni status bolesnika, su poređeni između grupa i rezultati ispitivanja pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,57$) u ukupnom Minesota skor. Posmatrajući izdvojeno fizičko stanje bolesnika u ispitivanim grupama, nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,65$), kao ni u mentalnom statusu ($p=0,26$).

Diskusija i zaključak: Preživljavajne nakon celokupnog perioda praćenja u našoj studiji je bilo 81,8% i između grupe sa ICD-om i bez ICD-a nije bilo statističke značajnosti ni u jednom momentu ukupnog perioda praćenja (0,27). Kaplan Meierove kumulativne krive preživljavanja ne pokazuju razlike u preživljavanjima između grupa.

Nakon perioda praćenja od 48 (32 ± 16) meseci u CABG-Patch studiji, smrtnih ishoda je bilo 27% u ICD grupi, prema 24% u kontrolnoj grupi, što statistički nije bilo signifikantno. Kumulativna kriva preživljavanja u CABG-Patch studiji je pokazala da nije bilo koristi od implantacije ICD-a na duži period praćenja.

Za analizu smrti u našoj studiji koristili smo prošireni Hinkle-Thaler sistem. Ukupno za period praćenja u grupi sa ICD-om bila su 3 smrtna ishoda od srčanog uzroka, a 4 u kontrolnoj grupi, što nema statističke značajnosti ($p=0,92$). Posmatrajući Kaplan Meierove krive preživljavanja za ceo period praćenja u našoj studiji, pokazuju da nema razlike među grupama u pogledu srčane smrti. Međutim, ipak kumulativna kriva koja prikazuje događaje bolesnika u ICD grupi nakon 28. meseca pokazuje blago bolje preživljavanje u ICD grupi u odnosu na kontrolnu, iako nema statističke značajnosti. Moglo bi se zaključiti da ICD utiče na smanjenje smrtnosti zbog aritmijskih razloga, iako nije dokazana statistička značajnost.

Bigger i sar. pozivajući se na CABG-Patch studiju, navode da ICD terapija znatno smanjuje aritmijske smrti, bez takvog uticaja na nearitmijske. S toga bolesnici sa povećanim rizikom od aritmijske smrti bi trebalo da imaju profilaktičku implantaciju ICD-a.

Kod 65 bolesnika, koliko ih je bilo u studiji, maligni ventrikularni poremećaj ritma i NSVT, za period praćenja od $39,35\pm 21,37$ imalo je 22 bolesnika (33,85%), sa 90

dogadaja pojave aritmija. Osam puta je isporučena terapija antitahikardnim pejsingom (ATP). Od toga 19 bolesnika (65,52%) je bilo iz ICD grupe, a tri (8,30%) iz kontrolne što je pokazalo statističku značajnost ($p=0,01$). Razlike između grupa su nastale zbog razlike u metodologiji praćenja poremećaja ritma. Bolesnici sa implantiranim ICD-em, sada imaju memoriju aparata koja kontinuirano prati njihov ritam.

Najveći broj ventrikularnih poremećaja ritma i terapijskog uključivanja ICD-a (ATP terapija, bez defibrilacionog šoka (DC)) bio je u periodu od 1. do 3. meseca po implantaciji ICD-a, odnosno, već posle drugog meseca od operacija. Na osnovu ovih podataka mogli bi smo zaključiti da bi pravo vreme za profilaktičku implantaciju ICD-a bilo već mesec dana po kardiohirurškoj revaskularizaciji miokarda.

Iz dobijenih rezultata proizilazi da preventivna implantacija ICD-a kod bolesnika $EF \leq 35\%$, mesec dana posle hirurške revaskularizacije miokarda, ne utiče na dužinu preživljavanja od NSS u slučaju bilo kog uzroka. Međutim, posmatrajući numeričke vrednosti, bez statističke značajnosti, bolje preživljavanje imaju bolesnici u ICD grupi od aritmijske smrti.

U kvalitetu života nakon 12 meseci od aortokoronarnog bajpasa, između grupe sa ICD-em i kontrolne grupe, nije bilo razlike.

Poboljšanje kako dužine života tako i kvaliteta življenja ostaju dva glavna cilja medicinskog lečenja.

S obzirom na mali uzorak bolesnika neophodna su dalja ispitivanja u cilju definitivnih preporuka s kojim indikacijama i u koje vreme implantirati ICD u cilju primarne prevencije NSS posle revaskularizacije miokarda bolesnicima niskih EF-a.

Ključne reči: Implantabilni kardioverter defibrilator, aortokoronarni bajpas, srčana insuficijencija, primarna prevencija, naprasna srčana smrt, maligni poremećaji ritma, kvalitet života.

Naučna oblast: Kardiologija

Uža naučna oblast: Elektrofiziologija

PREVENTIVE IMPLANTATION OF IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND AORTOCORONARY BYPASS

ABSTRACT:

Introduction: Sudden cardiac death (SCD) is a natural death from cardiac causes happening within one hour of the onset of acute cardiovascular symptoms, and is preceded by a sudden loss of consciousness. The most common cause of SCD is a coronary artery disease (80%). Sudden cardiac death can develop at any time after the acute myocardial infarction, due to the ventricular fibrillation (VF), or fast prolonged ventricular tachycardia (VT) progressing to VF. Cardiac revascularization, either by percutaneous coronary intervention (balloon angioplasty or stenting) or by surgical revascularization improves cardiac function, and with that survival of patients with low left ventricular ejection fraction (EF). Incidence of perioperative cardiac arrest after the open heart surgery is 0,7-2,9%. Survival of these patients is 17-79%. Beta blocker therapy, and amiodarone therapy haven't yielded satisfying results in prevention of SCD caused by ventricular tachyarrhythmias as has prophylactic implantation of ICDs. This has been confirmed by several studies: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT), The Multi-center Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT), MADIT II and Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT).

Primary prevention of SCD trial - The CABG-Patch Trial included, as our trial did, patients with $EF \leq 36\%$, that were scheduled for surgical revascularization. This trial didn't show correlation of survival with ICD implantation. Difference between our trial and CABG-Patch was that in CABG-Patch trial they implanted ICD patch electrode epicardially during CABG surgery, while we implanted ICD patch electrode transvenously endocardially between the first and the third month after CABG surgery.

The primary aim of the study was evaluation of overall survival of patients with IHD, $EF \leq 35\%$, without prior NSVT, VT, VF and after CABG surgery with prophylactic ICD implantation compared to overall survival of patients on conservative medical therapy amiodarone and beta blockers.

Secondary aims were: the incidence of NSVT, VT, VF in both groups, arrhythmic mortality evaluation, as well as evaluation of quality of life using “Minnesota living With Heart Failure“ questionnaire, which was filled by patients 12 months after ICD implantation or CABG surgery.

Material and Methods: The study was randomized prospective. Patients were randomized into two groups: ICD group which had 29 patients, that underwent prophylactic ICD implantation 1-3 months after CABG surgery, and Control group that consisted of 36 patients that were only on medical therapy against ventricular tachyarrhythmias after CABG surgery. Analysis of ventricular tachyarrhythmias was performed analyzing holer ECG and ICD recordings.

For Statistical analysis we used descriptive statistics: central tendency measures (mean and median), measures of variability (variance and standard deviation), and relative numbers. Methods of analytical statistics that were used included: Student’s T test, Chi Square Test and Fisher’s test. Survival curves for each group were estimated by the Kaplan Meier method, and the Log-Rank test was used to test for differences.

Results: Ejection Fraction values ($27,00\pm 5,97$) between groups at the beginning of the study were similar ($p=0,10$). The groups were also similar comparing gender, age, comorbidities and preoperative lab values.

Overall mortality was 15,4%, while in the ICD group 20,7%, and Control group 11,1% without statistical difference ($p=0,29$). The Kaplan Meier method didn’t show difference in survival (LogRank $p=0,27$). At the end of the follow up period there were 7/65 cardiac deaths (10,80%). There was no significant difference in cardiac mortality between the groups ($p=0,92$). In ICD group 3/29 (10,30%) patients died, while in Control group 4/36 (11,10%) patients died. The Kaplan Meier curves didn’t show the difference in survival from cardiac deaths (LogRank $p=0,98$).

Ventricular arrhythmias in our study population occurred in 15/65 (23,10%) patients for the overall follow up period of $39,35\pm 21,37$ months. In ICD group 12 (41,40%) patients developed ventricular tachyarrhythmias, while in Control group 3 (8,30%) patients, which presents significant difference between the groups ($p=0,02$). These 15 patients had 60 episodes of ventricular tachyarrhythmias, 57 episodes occurred in ICD group while 3 episodes occurred in Control group.

We compared Minnesota test score, mental test score, and physical test score between the groups. There was no statistical difference in Minnesota test score between the groups ($p=0,57$). Physical test score ($p=0,65$) and mental test score ($p=0,26$) were similar in both groups.

Discussion and conclusion: Cumulative survival in our study was 81,8%, and it was similar in ICD and Control group ($p=0,27\%$). The Kaplan Meier cumulative survival curves didn't show difference among groups.

After the follow up period of 48 (32 ± 16) months in CABG-Patch Trial ⁽⁶⁹⁾, mortality was 27% in ICD group compared to 24% in Control group without statistical difference. Cumulative survival in CABG-Patch Trial showed no benefit from ICD implantation for a longer follow up period.

For analysis of death from cardiac causes we used modified Hinkle Thaler system. There were 3 cardiac deaths in ICD group and 4 cardiac deaths in Control group ($p=0,92$). The Kaplan Meier survival curves showed no difference in cardiac mortality between the groups in our study. Even though there was a slightly better survival from cardiac causes in ICD group after 28. month of follow up, it was not significant. This could point out the fact that ICD decreases arrhythmic mortality but without statistical significance.

Bigger et al. stated that ICD decreases arrhythmic mortality, without the same influence on non-arrhythmic mortality. So, the patients with an increase risk from arrhythmic death should undergo prophylactic ICD implantation. ⁽⁸⁸⁾

In our study for the full follow up period of $39,35\pm 21,37$ months, 22 out of 65 patients (33,85%) had 90 episodes of ventricular tachyarrhythmias and 8 delivered ATP therapies. In ICD group there were 19 (65,52%) patients, and Control group 3 (8,30%) which was statistically significant difference ($p=0,01$).

The highest number of ventricular tachyarrhythmia episodes and ICD therapy deliverance (ATP, not DC shocks) occurred between the first and the third month from ICD implantation, after the second month following CABG surgery. This could show that the best time for prophylactic ICD implantation would already be one month after surgical revascularization.

According to the results, prophylactic ICD implantation in patients with $EF \leq 35\%$, one month after surgical revascularization, doesn't improve survival from all cause mortality, however according to numerical data, although without statistical significance, better survival from arrhythmic deaths is in the ICD group.

There was no difference between the groups in quality of life 12 months after CABG surgery. Improvement of life expectancy and quality of life remain the two most important aims of any medical treatment.

Having in mind a small number of patients in our study, further research is necessary to define the guidelines with proper indications and timing of ICD implantation for primary prevention of sudden cardiac death after surgical revascularization in patients with low EF.

Keywords: *Implantable Cardioverter Defibrillator, Aortocoronary Bypass, Cardiac Insufficiency, Sudden Cardiac Death, Malignant Tachyarrhythmias, Quality of Life.*

Scientific Field: Cardiology

Scientific Sub-Field: Electrophysiology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Ishemijska bolest srca	1
1.2. Aortokoronarni bajpas.....	6
1.3. Naprasna srčana smrt kod aortokoronarnog bajpasa.....	9
1.4. Implantabilni kardioverter defibrilator.....	11
1.5. Studije prevencije naprasne srčane smrti kod aortokoronarnog bajpasa	15
1.6. “The Coronary-Artery Bypass Graft” studija	17
1.7. Kvalitet života sa i bez implatabilnog kardioverter defibrilatora? MINESOTA UPITNIK (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)	18
1.8. Radna hipoteza.....	19
2. CILJ RADA.....	20
3. MATERIJAL I METODE.....	21
3.1. Klinički materijal i metode	21
3.2. Dizajn naučne studije	23
3.3. Kriterijumi za uključivanje u studiju	23
3.4. Kriterijumi za isključivanje iz studije	24
3.5. Metodologija praćenja bolesnika	24
3.6. Implantabilni kardioverter defibrillator i sistem za programiranje	25
3.7. Holter monitoring	26
3.8. Klasifikacija smrti	26
3.9. Ehokardiografska evaluacija	26
3.10. Minesota upitnik (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)	27
3.11. Statistička obrada	27
4. REZULTATI.....	29
4.1. Klinički parametri	29

4.1.1. Raspodela po polu i godine starosti	29
4.1.2. Raspodela po komorbiditetima	32
4.1.3. Laboratorijske vrednosti	33
4.1.4. Terapija	34
4.2. Poremećaji ritma	35
4.3. Veličine levog srca u periodu praćenja	41
4.4. Vrednosti ejectionih frakcija za vreme perioda praćenja	44
4.5. Revaskularizacija miokarda	47
4.6. Dužina praćenja.....	49
4.7. Preživljavanje posle CABG-a između grupe sa ICD-om i bez ICD-a.....	50
4.7.1. Ukupno preživljavanje-bez obzira na uzrok	50
4.7.2. Preživljavanje bolesnika po grupama gde je smrt bila posledica srčanog uzroka	52
4.8. Kvalitet života.....	55
4.9. Logistička regresiona analiza kliničkih parametara.....	55
5. DISKUSIJA.....	57
5.1. Demografski i klinički parametri ispitivane populacije.....	57
5.2. Analiza preživljavanja ispitivane populacije	61
5.3. Analiza broja i vrste komorskih poremećaja ritma u grupi sa implantabilnim kardioverter defibrilatorom i u kontrolnoj grupi.....	67
5.4. Broj pravih i lažnih defibrilacija tokom perioda praćenja	71
5.5. Kvalitet života između posmatranih grupa u studiji	72
6. ZAKLJUČAK	76
7. LITERATURA.....	78
PRILOZI.....	90
BIOGRAFIJA.....	91

1. UVOD

1.1. Ishemijska bolest srca

Ishemijska bolest srca nastaje (IBS) zbog smanjenog dotoka krvi u deo miokarda koji ishranjuje najčešće aterosklerozno izmenjena koronarna arterija. Samim tim, dopremanje kiseonika u miokard je smanjeno i neadekvatno prema potrebama, što dovodi do trpljenja miokarda koje se manifestuje anginoznim tegobama.⁽¹⁾ Koronarnom bolešću su zahvaćene epikardne koronarne arterije.

Ishemijska bolest srca predstavlja vodeći uzrok smrti u većini visokorazvijenih zemalja sveta, kao i važan uzrok gubitka radne sposobnosti i invaliditeta. Ona predstavlja najznačajnije kardiovaskularno oboljenje zbog sve veće ekspanzije kod nas i u svetu. Po podacima iz Evropskih registara Srbija se nalazi, posle Rusije, na drugom mestu u Evropi po zastupljenosti koronarne bolesti. U poslednjih deset godina u Srbiji oko 55% uzroka smrti godišnje je od koronarne bolesti.⁽²⁾

Ishemijska bolest srca je životno ugrožavajuća bolest i njenom nastanku doprinose: genetika, pušenje, neadekvatna masna hrana, gojaznost, savremeni način života sa malo fizičkih aktivnosti i stresom, dijabetes melitus i insulinska rezistencija.

Faktori rizika za koronarnu bolest (KB) su prvi put identifikovani u “Framingham Heart Study” – projektu koji je počeo 1948. god. u cilju evaluacije uzroka epidemije KB nastale u prvoj polovini prošlog veka⁽³⁾.

Za razliku od zapadne Evrope i SAD-a, gde je starosna granica pojavljivanja angine pektoris pomerena ka starijem životnom dobu, dobrom prevencijom faktora rizika i terapijom, kod nas je koronarna bolest u porastu i starosna granica se smanjila. Socijalni i ekonomski faktori u našoj zemlji doprinose tom porastu, što pokazuje i “Studija sedam zemalja sveta” (USA, Finska, Holandija, Italija, Srbija, Grčka i Japan), da⁽⁴⁾. U visoko razvijenim zemljama sa povećanjem starosti populacije raste učestalost kardiovaskularnih oboljenja. Ipak, bez obzira na godine populacije, nivo mortaliteta

opada, upravo zbog visoko razvijene mogućnosti za prevenciju i velike terapijske mogućnosti.

Do miokardne ishemije dovodi disproporcija između snabdevanja i potrebe tkiva za kiseonikom. Determinantu kiseoničnih potreba određuju srčana frekvenca, kontraktilnost miokarda i „myocardial wall tension (stress)“. Za adekvatno snabdevanje kiseonikom miokarda potreban je zadovoljavajući kapacitet prenosa kiseonika koji obezbeđuju: koncentracija kiseonika u udahnutom vazduhu, plućna funkcija, koncentracija hemoglobina i adekvatan koronarni protok.⁽¹⁾

Koronarnu cirkulaciju čine velike epikardne arterije, prearteriolarni krvni sudovi i arteriolarni – intramiokardni. Njihovo snabdevanje krvlju je prvenstveno za vreme dijastole (75% protoka).

Do stenozе koronarnih arterija najčešće dovode aterosklerozne promene, usled povećanih vrednosti LDL, smanjenih HDL, dijabetes melitusa i pušenja, remeteći normalnu funkciju vaskularnog endotela. To se manifestuje smanjenjem lokalne kontrole tonusa odgovornog za sprečavanje nastanka ateroskleroze. Time je vaskularna homeostaza poremećena. Lokalna kontrola tonusa odgovornog za sprečavanje nastanka ateroskleroze je smanjena. Dolazi do formiranja ateroskleroznog plaka u epikardnim koronarnim arterijama i to prvenstveno na mestima račvanja koronarnih arterija koja i predstavljaju predilekciona mesta. Ruptura ili erozija plaka predstavlja direktni trombogeni stimulans. Drugo, sadržaj plaka dolazi u kontakt sa krvlju i dovodi do aktivacije i agregacije trombocita i do aktivacije koagulacione kaskade koja dovodi do taloženja fibrinskih vlakana. Tromb, nastao od trombocita i fibrinskih vlakana, sužava lumen arterije i dovodi do kliničke slike miokardne ishemije.⁽¹⁾

Lokalizacija i stepen suženja određuje stepen i težinu kliničke slike. Najdramatičnija je kod promena na glavnom stablu leve koronarne arterije i proksimalnog dela prednje descendentne arterije. Subokluzija od 50% uslovljava ograničen protok krvi u uslovima kada postoji povećana potreba za kiseonikom (u naporu). Ukoliko je lumen koronarne arterije smanjen za 80% i u miru ne može da zadovolji miokardne potrebe za kiseonikom.

Sama ruptura ateroskleroznog plaka daje dramatičniju kliničku sliku od samog stepena suženja, usled subtotalne ili totalne okluzije koronarne arterije, distalnih embolizacija trombom i organizacijom tromba na mestu rupture plaka. Ovo patološko stanje daje kliničku manifestaciju koja može varirati od pojave ventrikularnih poremećaja ritma, bradiaritmija, akutnog popuštanja srca, bola u grudima sa ili bez ST segmentne elevacije, nestabilne angine pektoris do naprasne srčane smrti.⁽⁵⁾

Do poremećaja perfuzije miokarda i angine pektoris dovode i spazmi arterija, retko embolusi i ostijalno suženje usled aortitisa.⁽¹⁾

Kliničku sliku angine pektoris daje prolazna miokardna ishemija, dok prolongirana ishemija dovodi do miokardne nekroze i stvaranja ožiljnog tkiva sa ili bez kliničke slike akutnog infarkta miokarda.

Na osnovu preporuka Svetske zdravstvene organizacije⁽⁶⁾, a uključujući kliničku sliku, EKG nalaz i kardiospecifične enzime, bez koronarografije koronarna bolest se deli na: anginu pektoris, primarni srčani zastoj, infarkt miokarda, srčanu insuficijenciju usled koronarne bolesti i aritmije.⁽⁷⁾

Treba naglasiti, da bolesnici sa malim infarktom, bez ST elevacije i sa niskim vrednostima kardiospecifičnih biomarkera imaju veliki rizik od lošeg završetka bolesti, pa ne retko i veći od bolesnika sa većim ishemijskim promenama. Kod ovih malih infarkta se pokazalo da je mortalitet u narednih 6 meseci 8-13%.⁽⁵⁾

Prevenција nastanka IBS se zasniva na redukciji faktora rizika uz primenu lekova za sniženje lipida i antitrombocitnih lekova. Kada već dođe do akutnog koronarnog sindroma, cilj terapije je brzo lečenje poremećaja ritma i očuvanje funkcije leve komore. Jedina adekvatna terapija je rana reperfuzija koja se postiže brzom revaskularizacijom. Do tada treba lečiti bol, obezbediti adekvatnu oksigenaciju i uključiti antitrombocitnu terapiju.

Na dužinu preživljavanja bolesnika utiče distribucija i stepen stenoze koronarnih arterija, sistolna funkcija leve komore, ruptura plaka i opšte stanje bolesnika sa pridruženim nekoronarnim i nesrčanim bolestima⁽⁵⁾.

Srčana insuficijencija (SI) je klinički sindrom koji nastaje kao posledica niza strukturnih srčanih oboljenja, što dovodi do poremećaja srčane funkcije, a samim tim srce nije u mogućnosti da obezbedi dovoljnu količinu kiseonika organima, pa se javljaju simptomi karakteristični za srčanu insuficijenciju (gušenje i malaksalost)⁽⁸⁾. Dovodi do aktivacije kompenzatornih mehanizama, kako kardijalnih, tako i ekstrakardijalnih u cilju održavanja hemodinamske stabilnosti, a uključujući bubrežne, neurogene i hormonalne mehanizme.

Jedno od najčešćih oboljenja ukupne populacije je upravo srčana insuficijencija i to idiopatska dilatativna i ishemijska kardiomiopatija, kod odraslih.

Srčana insuficijencija može biti reverzibilna (intermitentna), gde se simptomi povlače na preduzetu terapiju i ponovo pojavljuju i ireverzibilna (trajna), kada više nema odgovora na preduzetu medikamentoznu terapiju. Klinički simptomi postaju sve intenzivniji vodeći ka smrtnom ishodu.

Savremena shvatanja srčane insuficijencije, mehanizma sistolne i dijastolne disfunkcije omogućili su uvođenje biventrikularne elektrostimulacije u cilju resinhronizacione terapije, kao i druge mehaničke potpore leve komore (Intraaortna balon pumpa, ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO), „left ventricular assisted device“), kardioverter defibrilator do transplantacije srca ili kao definitivnu terapiju⁽⁹⁾.

Medikamentozna terapija po preporukama Evropskog udruženja kardiologa za dijagnozu i lečenje akutne i hronične srčane insuficijencije iz 2012.god.⁽¹⁰⁾ podrazumeva primenu ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina, beta blokatora, spironolaktona i drugih diuretika.

Bolesnici sa hroničnom srčanom insuficijencijom imaju nekoliko vrsta poremećaja sprovođenja, među kojima su i blokovi grana. Dvadeset posto ima blok leve grane Hisovog snopa, a 45% ima neki stepen međukomorskog kašnjenja sprovođenja.⁽¹¹⁾ Oni remete vreme i ritam ventrikularnih kontrakcija što dovodi, već

oslabljeno srca, u još veći mehanički poremećaj. Ovi ventrikularni poremećaji sprovođenja dovode do smanjene kontraktilnosti leve komore, paradoksalnih pokreta septuma, nesinhronog rada obe srčane komore i mitralne insuficijencije, što rezultira nedovoljnim komorskim punjenjem i daljim slabljenjem ukupnog srčanog rada^(11,12,13-16). Ove mehaničke manifestacije poremećene komorske sprovodljivosti se nazivaju ventrikularnom **disinhronijom**, koja se definiše QRS-om ≥ 120 ms. Po ovoj definiciji jedna trećina pacijenata sa sistolnom srčanom insuficijencijom ima ventrikularnu disinhroniju.^(12,17,18)

Komorske aritmije (VA) nastaju u miokardu komora i mogu biti komorske ekstrasistole (VE), komorske tahikardije (VT), komorsko lepršanje i komorsko treperenje. Posmatrajući elektrofiziološki fenomen nastanka mogu biti uključene i strukture intraventrikularnog dela sprovodnog sistema ispod Hisovog snopa.

Komorske ekstrasistole na elektrokardiogramu karakteriše široki „QRS“, više od 0,12s i ne predhodi mu „P“ talas. Posledica je abnormalnog početka, toka i usporene komorske depolarizacije. Po svom poreklu i izgledu „QRS“ kompleksa mogu biti: multiformne i multifokalne ili moniformne iz istog fokusa. Mogu nastati rano, tokom repolarizacije, u odnosu na T talas (fenomen „R na T“) ili kasno u dijastoli. Pojava najmanje tri vezane ventrikularne ekstrasistole predstavlja komorsku tahikardiju.

Komorska tahikardija se javlja u koronarnoj bolesti (tranzitornoj ishemiji, akutnom infarktu miokarda, postinfarktnom periodu, pri postojanju aneurizme leve komore, kod niske ejectiveske frakcije (EF)), za vreme primarnog PCI (perkutana koronarna intervencija), dilatativnoj kardiomiopatiji, hipertrofičnoj kardiomiopatiji, aritmogenoj displaziji desne komore, sindromu produženog „QT“ intervala, posle operacija kongenitalnih anomalija srca, pri kongestivnoj srčanoj insuficijenciji, prolapsu mitralne valvule, kao i bez vidljivog oštećenja miokarda.⁽¹⁹⁾

1.2. Aortokoronarni bajpas

Mogućnost hirurške revaskularizacije ishemičnog srčanog mišića 1910. god. predvideo je još Alexis Carrel i utvrdio da vena može služiti kao zamena za arteriju. Razvoj koronarne kardiohirurgije je postao moguć pedesetih i šezdesetih godina dvadesetog veka, kada je usavršena primena ekstrakorporalnog krvotoka (Gibon 1953.god.), selektivne koronarografije (Manson Sones 1958.god.) i tehnike anastomoza malih krvnih sudova.⁽⁷⁾ David Sabiston 1962.godine je uradio prvi koronarni bajpas na desnoj koronarnoj arteriji sa venom safenom.⁽²⁰⁾ Johnson iz Milwaukee-a je 1969. godine dao prva saopštenja o uspešno izvedenim operacijama na levoj koronarnoj arteriji. Prvi je pokazao i stavljanje multiplih graftova u cilju kompletne revaskularizacije, koji je i danas najbolji način za oporavak srčane funkcije i produženje života.⁽²¹⁾ Dobri rezultati koronarne hirurgije su danas zahvaljujući izvanrednoj hirurškoj tehnici, dobroj preoperativnoj pripremi, savremenim tehnikama anestezije, primenom kardioplegičnih rastvora i anestetika sa kardioprotektivnim dejstvom u cilju zaštite miokarda za vreme distalnih anastomoza i potpunom revaskularizacijom miokarda.

Prvu operaciju aortokoronarnog bajpasa u našoj zemlji izveo je Prof.dr B. Vujadinović 1975. godine.

Koristeći podatke iz svetske literature i naše statistike, prosečan broj operisanih od ishemijske bolesti srca godišnje u Srbiji je 330 na milion stanovnika, ali broj bolesnika za revaskularizaciju miokarda je i dalje u porastu.

Savremeno lečenje koronarne bolesti najčešće je kombinovano: medikamentozno i revaskularizacija miokarda,⁽²²⁾ koja podrazumeva primenu perkutanih koronarnih intervencija (balon dilatacije i/ili implantacije stenta) ili hiruršku revaskularizaciju. Kod bolesnika sa stabilnom anginom i očuvanom sistolnom funkcijom leve komore (LVEF), koji su na adekvatnoj vaskuloprotektivnoj terapiji i prilagođenom, modifikovanom načinu života, nijedna od ovih metoda ne smanjuje rizik od infarkta miokarda ili smrti od koronarne bolesti. S druge strane, revaskularizacija je indikovana: ukoliko bolesnici

imaju izražene simptome i pored maksimalne medikamentozne terapije ili imaju značajne faktore rizika, kao što je simptomatska višesudovna bolest, stenoza glavnog stabla ili proksimalna stenoza prednje descendente grane leve koronarne arterije, sistolna disfunkcija leve komore, dijabetes, veliko područje ugroženog, potencijalno ishemičnog tkiva procenjeno neinvazivnim testovima, ishemijsku pri malom opterećenju ili depresiju ST segmenta $\geq 2\text{mm}$.⁽⁵⁾

Jedina korist perkutane koronarne intervencije je smanjenje simptoma, tj. poboljšanje kvaliteta života kod bolesnika koji imaju bar jednu epizodu anginoznih tegoba dnevno.⁽²³⁾ Nekoliko randomizovanih studija je poredilo dugoročno preživljavanje, učestalost koronarnih događaja i ponovne revaskularizacije nakon hirurške revaskularizacije i perkutane intervencije sa ugradnjom stenta. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) studija⁽²⁴⁾ i Emory Angioplasty surgery Trial (EAST) studija⁽²⁵⁾ nisu pokazale razliku u kratkoročnom i dugoročnom preživljavanju između grupa. Podgrupa dijabetičara je imala bolje preživljavanje posle hirurške revaskularizacije miokarda. Obe studije su pokazale da je učestalost angine i ponovne revaskularizacije bila manja u grupi hirurški revaskularizovanih bolesnika. Takođe rezultati European Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) studije⁽²⁶⁾, gde su poređene grupe hirurških operisanih i perkutano revaskularizovanih bolesnika, su pokazali da nije bilo razlike u jednogodišnjem preživljavanju, infarktu miokarda i cerebrovaskularnom insultu. Potreba za ponovljenom revaskularizacijom bila je manja u grupi hirurški revaskularizovanih bolesnika. SYNTAX studija je pokazala da je perkutana revaskularizacija stentovima obloženih lekom inferiorna u poređenju sa hirurškom revaskularizacijom kod bolesnika sa trosudovnom koronarnom bolešću⁽²⁷⁾.

Cilj hirurškog lečenja bolesnika sa niskom ejectionom frakcijom je poboljšanje srčane funkcije i bolje preživljavanje bolesnika. Indikacija za revaskularizaciju miokarda kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom je angina i signifikantna koronarna bolest.⁽²⁸⁾ U literaturi se navodi da je petogodišnje preživljavanje bolje kod operisanih bolesnika sa niskom ejectionom frakcijom, no ako su bili samo na medikamentoznoj terapiji (86% hirurških vs. 68% medikamentozno, statistički značajno).^(22,29,30,31) Pre

odluke da se hirurški interveniše, posebno kod bolesnika sa niskom ejakcionom frakcijom, treba utvrditi za svakog bolesnika pojedinačno, da li će od hirurškog lečenja imati benefita posmatrajući komorbiditete i vijabilnost miokarda. Bolesnicima sa srčanom slabošću, ukoliko se zna da je ona posledica koronarne bolesti, treba preoperativno ispitati vijabilnost miokarda.⁽²⁸⁾ Pre kardiohirurških operacija moguće je u značajnoj meri proceniti rizik i ishod same operacije na osnovu parametara koji uključuju funkcionalno stanje vitalnih organa bolesnika, kardiohirurške parametre i tehničke uslove. Preoperativna priprema podrazumeva dovodenje opšteg stanja bolesnika, u za njega, najoptimalnije stanje.

Operacije hirurške revaskularizacije miokarda se rade koristeći ekstrakorporalnu cirkulaciju (EKK) ili bez nje, na kucajućem srcu. Obe tehnike imaju prednosti i mane. Za vreme operacije na kucajućem srcu, bez EKK, bolesnici mogu biti nestabilniji i hirurški i anesteziološki rad je teži, ali postoperativno su stabilniji i vrednost kardiospecifičnih enzima je niža, što ima statističku značajnost u odnosu na grupu bolesnika konvencionalno operisanih.⁽³²⁾ Bolesnici koji su za vreme revaskularizacije miokarda na EKK su za vreme operacije hemodinamski stabilniji, hirurški je lakše napraviti potpunu revaskularizaciju, ali miokard je više "ošamućen", vrednosti kardiospecifičnih enzima su viši, češće su na medikamentoznoj potpori cirkulacije i cerebrovaskularni događaji su češći⁽³²⁻³⁸⁾ Kao graft za bajpaseve, pri revaskularizaciji miokarda, najčešće se koristi vena safena, jedna ili dve arterije mamarije i a. radialis. Ukoliko nema kontraindikacija od strane bolesnika, uvek se stavlja leva mamarija interna uz potreban broj venskih graftova. Najbolju prohodnost imaju graftovi na krvnom sudu koji je većeg lumena od 1,5 mm ispod mesta distalne anastomoze, ukoliko obezbeđuju perfuziju većeg dela vaskularnog korita i da distalni deo arterije nema aterome koji prave okluziju veću od 25% lumena. Sekvencijalni venski graftovi, jedna vena ili arterija, sa više arterijskih anastomoza, se pokazala mnogo boljim rešenjem, jer je 85% tih graftova prohodno nakon deset godina. Posle pet godina 50% venskih graftova je okludirano.⁽³⁹⁾

Tokom prvog meseca po operaciji uzrok okluzije je tromboza, a posle prve godine jako izražena intimalna hiperplazija i ateroskleroza u mediji.⁽⁴⁰⁾ Ove novonastale

ishemijske promene su uzrok ventrikularnih poremećaja ritma i naprasne srčane smrti (NSS).

Arterijski graftovi su se pokazali „bezbednijim“. Kod njih su aterosklerozne promene vrlo retke. Ovde treba naglasiti, da i kada se za revaskularizaciju miokarda koriste arterijski graftovi odmah postoperativno i do sedam dana posle, može doći do malignih ventrikularnih životno ugrožavajućih poremećaja ritma usled spazma mamarije i posledično hipoperfuzije miokarda.⁽⁴¹⁻⁴³⁾

1.3. Naprasna srčana smrt kod aortokoronarnog bajpasa

Naprasna srčana smrt je uopšte, prirodna smrt koja nastaje iz srčanih razloga, unutar jednog sata od početka akutnih kardiovaskularnih događaja, a prethodi joj nagli gubitak svesti. Srčano oboljenje može biti poznato od ranije, ali su vreme i način umiranja neočekivani.^(44,45) Incidenca naprasne srčane smrti u različitim regionima varira u zavisnosti od prevalencije koronarne bolesti, jer su približno 50% svih smrti kod bolesnika sa koronarnom bolešću srca naprasne.⁽⁴⁴⁾ Sasvim mala nekroza miokarda, pa i kratkotrajna ishemija mogu izazvati komorsku tahikardiju ili fibrilaciju bez pulsa i izazvati NSS ubrzo po nastanku simptoma koronarne bolesti.⁽⁵⁾ Broj umrlih naprasnom srčanom smrću prevazilazi ukupni broj umrlih od AIDS-a, moždanog udara i karcinoma pluća, pa postaje vodeći zdravstveni problem savremenog čovečanstva.⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾

Naprasna srčana smrt nastaje najčešće pre dolaska u bolnicu. Najčešći uzrok je koronarna bolest (80%) i može nastupiti u bilo koje vreme od srčanog infarkta, a usled pojave VF ili brze prolongirane VT koja alterira u VF; akutne ruptуре srca; masivne plućne embolije ili retko usled embolizacije glavnog stabla leve koronarne arterije muralnim trombom. Akutni infarkt miokarda (AIM) može dovesti do redukcije srčane funkcije, a manifestuje se smanjenjem udarnog volumena leve komore i kongestivnom srčanom slabošću. Ovo predstavlja rizik za nastanak NSS, najčešće usled malignih poremećaja ritma. Letalne aritmije uzrok su polovine naprasnih smrti u prvoj godini posle akutnog infarkta miokarda⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Ukoliko prežive prvu pojavu komorskih aritmija opasnih po život u odsustvu AIM, postoji rizik od ponovnog pojavljivanja kada je

smrtnost takođe, visoka⁽⁵¹⁾.

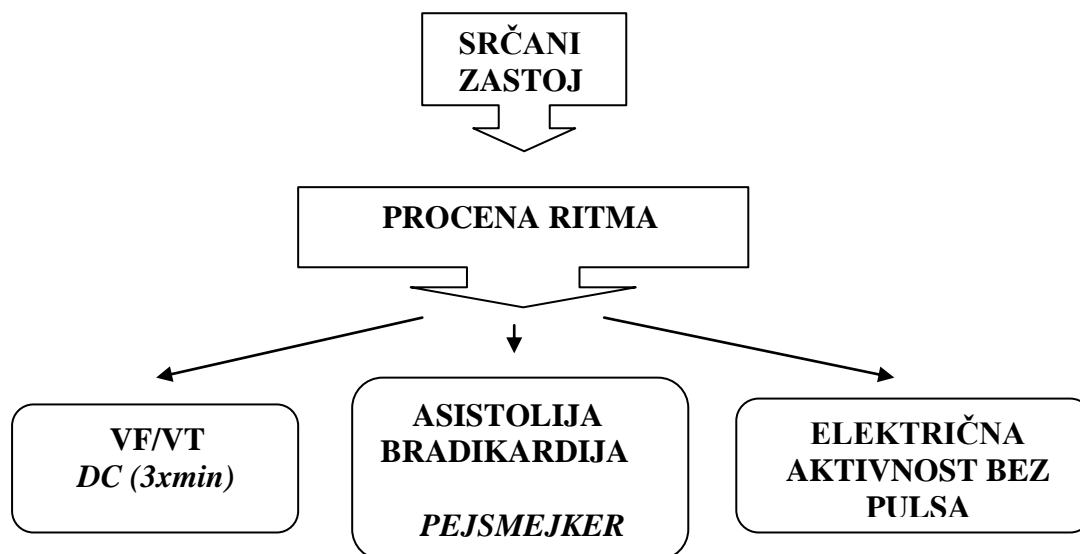
Pojavu *ventrikularnih poremećaja ritma nakon aortokoronarnog bajpasa (CABG)* treba lečiti korigujući osnovni uzrok – ishemiju miokarda, hipokalijemiju, hipomagnezijemiju, hipoksiju ili revidirati primenu lekova sa simpatomimetskim dejstvom.

Prolazna ishemija u već ožiljnom i hipertrofičnom srcu, hemodinamski poremećaji i poremećaji tečnosti i elektrolita, promene u autonomnom nervnom sistemu, prolazne elektrofiziološke promene izazvane lekovima ili hemikalijama (tzv. proaritmija) smatraju se odgovornim mehanizmima za prelazak elektrofiziološke stabilnosti u nestabilnost. De novo nastanak sustained VT (SVT) posle CABG-a je redak u opštoj populaciji, ali je visok u određenim grupama⁽⁵²⁾. Mesto anastomoze grafta preko nekolateralizovane okluzije krvnog suda koji ishranjuje infarktenu zonu predstavlja nezavisan prediktor nastanka VT. Reperfuzija CABG-om može povratiti električnu funkciju prethodno “tihom” miokardu i tako pokrenuti reentry krugove. S obzirom da je rizik od VT i smrti visok u ovoj podgrupi pacijenata trebalo bi to imati u vidu prilikom pravljenja strategije postavljanja graftova i postoperativne nege. Reperfuzija ishemijskog miokarda može izazvati prolaznu elektrofiziološku nestabilnost i aritmije.⁽⁵²⁾

Akutna ishemija (usled insuficijencije grafta) ili odložena postoperativna ishemija-reperfuziona povreda su glavni uzroci ranog postoperativnog srčanog zastoja.

Incidencija perioperativnog srčanog zastoja kod operacija na otvorenom srcu je 0,7-2,9%. Preživljavanje ovih pacijenata je 17-79%.⁽⁵³⁻⁵⁷⁾

Ventrikularna fibrilacija je i do 50% uzrok postoperativnog srčanog zastoja. Zbrinjavanje kardiohirurških bolesnika pri srčanom zastoju sprovodi se po Preporukama iz 2010. godine (ACLS)^(57,58).



Slika 1: Protokol za zbrinjavanje kardiohirurških bolesnika pri srčanom zastoju (ACLS).^(57,58)

Postmortem patoanatomski, pregledi ljudi umrlih od NSS, takođe navode koronarnu bolest kao uzrok NSS (80%). Na materijalu se opisuju ekstenzivne promene epikardijalnih koronarnih arterija i nestabilne lezije koronarnih arterija: erodirane, fisurisane, rupturirane plakove, agregate trombocita, krvarenja i ili tromboza. Muškarci koji dožive NSS imaju u 70-75% postojeći zalečeni infarkt miokarda (IM), a u 20-30% sveži IM koji ukazuje na prolaznu ishemiju kao mehanizam nastanka NSS. Često je sa prethodnim IM udružena regionalna ili globalna hipertrofija leve komore.⁽⁵⁹⁾

1. 4. Implantabilni kardioverter defibrilator

Ideja o *automatskom implantabilnom kardioverter defibrilatoru* (ICD) datira iz 1960-ih. Prvi testovi urađeni su 1969. u “Sinai Hospital of Baltimor”⁽⁶⁰⁾. Ranih 1970-tih god. je Michel Mirowski počeo razvoj ICD-a za humanu primenu, koji je kulminirao ugradnjom 1980.god.⁽⁶¹⁾. Od tada su razvijene brojne tehnike, koje su pratile tehnološki razvoj. To je omogućilo različite hirurške i terapijske pristupe.

Inicijalno, korišćene su pač elektrode, ušivane za epikard srca i generatori pulsa, koji su zbog veličine kondenzatora i težine veće od 200 grama pozicionirani abdominalno, u mišiće trbušnog zida. Tada je za plasiranje elektrode ili njenu promenu bila potrebna opšta anestezija i torakotomija.⁽⁴⁶⁾

Razvojem endovenskih elektrodnih katetera, sa jednim ili dva defibrilaciona pola i značajno redukovanom veličinom generatora pulsa, koja ujedno može biti drugi pol šoka, omogućena je implantacija ICD-a bez torakotomije. Tim je omogućena prepektoralna implantacija generatora i endoveniski pristup kao pri implantaciji standardnih pejsmekera, kakav se danas najčešće i koristi.

Programska rešenja, odnosno razvoj softvera, takodje su, uz funkcije kardioverzije i defibrilacije, omogućile antibradikardni pejsing (VVI(R) ili DDD(R)) i antitahikardni pejsing (ATP), kao opciju za zaustavljanje malignih aritmija manje agresivnom terapijom. Ukoliko je ATP neefikasan primenjuje se unutrašnji šok, različite jačine (od 1 do danas maksimalnih 40J), kao najsigurnija terapijska opcija, a postepenim pristupom poboljšava se efikasnost ICD- a u zaustavljanju ovih aritmija i smanjivanju broja nesvršishodnih aplikacija unutrašnjeg šoka. Izbegavanjem elektrošoka štedi se baterija ICD-a, a bolesnik poštedjuje bola, s obzirom da i najslabiji šok izaziva kratkotrajan, ali vrlo neprijatan bol u grudima. Antibradikardna podrška bitna je zbog činjenice da do 30% bolesnika sa indikacijom za ugradnju ICD-a ima, ili nakon ugradnje razvije, bradiaritmiju koja zahteva pejsing. Primena dvokomorskih defibrilatora (ICD-DDDR), sem više fiziološkog modaliteta pejsinga, kod prisutnih poremećaja provodjenja, omogućava i bolju diskriminaciju pretkomorskih od komorskih poremećaja ritma.^(46,62)

Sve ovo dovelo je i do toga da umesto hirurga implantaciju najčešće vrši kardiolog-elektrofiziolog u sali za kateterizaciju ili elektrofiziološkoj laboratoriji, umesto hirurške sale. Prisustvo elektrofiziologa neophodno je i zbog činjenice da se implantacija ICD-a ne završava ugradnjom elektrodnog vodiča i generatora pulsa, već uključuje intraoperativna elektrofiziološka merenja, indukciju aritmija, testiranje praga za defibrilaciju (DFT) i programiranje defibrilatora.⁽⁶³⁾ Iako se programirano

elektrofiziološko testiranje može uraditi pre ugradnje, moguće ga je sprovesti i tokom same ugradnje u vidu neinvazivne elektrofiziološke studije, što omogućava pravilnu detekciju i efikasnu terapiju.

Programiranje parametara detekcije ima za cilj prepoznavanje aritmije koja treba da bude zaustavljena, kao i onih aritmija i promena srčanog ritma za koje nije potrebna terapija od strane ICD-a.

Kriterijumi koji se najčešće koriste za detekciju su srčana frekvenca, broj impulsa brze frekvence prema broju sporije frekvence, kao i dodatni kriterijumi za razlikovanje komorskih i pretkomorskih aritmija, odnosno sinusne tahikardije.

Programiranje terapijskih opcija zavisi od prisutne tahiaritmije, a obuhvataju ATP, kardioverziju i defibrilaciju.⁽⁶²⁾

Intervencija se najčešće vrši u lokalnoj anesteziji, a testiranje u kratkoj intravenskoj anesteziji. Endovenski pristup kod ugradnje ICD-a prvi put je opisan 1987.god. i danas je tehnika izbora kod ugradnje defibrilatora. Konfiguracija sistema donekle se razlikuje u zavisnosti od proizvođača, ali su venski pristup i pozicioniranje elektrodnog vodiča praktično isti kao i kod ugradnje antibradikardnih pejsmejкера. Najčešći venski pristupi su podvezivanje i zasecanje cefalične vene ili preko potključne ili pazušne vene punkcionom metodom modifikovanom Seldingerovom tehnikom. Cefaličnu venu trebalo bi koristiti uvek kada je moguće, jer su komplikacije tim pristupom manje.

Pozicioniranje elektrodnog katetera u desnoj komori vrši se pod rendgenoskopskom kontrolom najčešće u vrh desne komore. Neophodno je dobiti zadovoljavajuće parametre (prag za pejsing i senzing, impendanca), a postavljen elektrodni vodič neophodno je osigurati od pomeranja ili izvlačenja. Fiksiranje vrha elektrodnog katetera za endokard desne komore može biti pasivno (vrh katetera se preko poliuretanskih produžetaka upetlja u trabekule desne komore) ili aktivno (vrh se fiksira uvrtnjem metalne spirale dužine nekoliko milimetara smeštene u vrhu elektrodnog

katetera). Postoje i alternativna mesta za pozicioniranje vrha elektrode kao što su međukomorski septum, izlazni trakt desne komore, ili ispod trikuspidne valvule.

Pozicioniranje generatora pulsa je potkožno u pektoralnoj regiji, subkutano–prepektoralno ili redje, submuskularno. Levostrani pristup je uobičajen zbog direktnijeg i lakšeg pristupa vrhu desne komore i nižeg praga za defibrilaciju u slučaju kada se kućište ICD-a koristi kao pol šoka. Takođe, taj pristup omogućava i bolje pozicioniranje proksimalnog defibrilacionog pola uz lateralni zid desne pretkomore, odnosno potključnu venu, kada se koristi vodič sa dve elektrode.

Implantabilni kardioverter defibrilatori moraju biti ugrađeni u hirurškim uslovima uz standardnu antibiotsku profilaksu, EKG monitoring, odgovarajuću rendgenoskopiju i spoljni defibrilator.

Indikacije za terapiju ICD-em su predstavljene u tri klase (klasa I, II, i III) kombinovane sa stepenom pouzdanosti dokaza (A, B, i C). Nivo A pouzdanosti dokaza podrazumeva da su dokazi dobijeni iz više randomizovanih kliničkih studija ili metaanaliza na velikom broju ispitanika. Nivo B pouzdanosti dokaza je na osnovu jedne randomizovane studije ili analizirajući ograničen broj slučajeva iz velikih nerandomizovanih studija. Nivo C pouzdanosti dokaza je na osnovu postojanja konsenzusa mišljenja eksperata i prikaza slučaja analizom manjeg broja slučajeva.

Bolesnici sa ishemijskom bolešću srca, po preporukama za implantaciju ICD-a Američkog koledža kardiološke fondacije i Američke srčane fondacije,⁽⁶⁴⁾ su iz klase IA i IB za implantaciju ICD-a.

IA:

- Bolesnici NYHA klase II i III kojima je funkcija leve komore ispod 35% usled infarkta miokarda preležanog bar 40 dana ranije i

- Bolesnici sa sniženom funkcijom leve komore ispod 30% kao posledicom infarkta miokarda od koga je prošlo najmanje 40 dana, a da je bolesnik NYHA klase I.

II B:

- Sa nerepetitivnim komorskim tahikardijama, kao posledicom akutnog infarkta miokarda i smanjenom funkcijom leve komore na 40%, a kojima se pri elektrofiziološkom ispitivanju mogu izazvati komorske fibrilacije ili repetitivne komorske tahikardije.⁽⁶⁴⁾

1.5. Studije prevencije naprasne srčane smrti kod aortokoronarnog bajpasa

Godišnje od NSS umre oko 460.000 ljudi u SAD-u, što čini 75%⁽⁶⁵⁾ umrlih usled pojave VT. Terapija Amiodaronom⁽⁶⁶⁾ i Sotalolom⁽⁶⁷⁾ se pokazala superiornijom u odnosu na lečenje I grupom antiaritmika. Konvencionalna medikamentozna terapija u odnosu na lečenje ICD-em, nije dala zadovoljavajuće rezultate, jer je smrtnost u petogodišnjem periodu 40-50% kod ponovnog pojavljivanja malignih poremećaja ritma⁽⁶⁸⁾. Procenjuje se da za svaki minut odlaganja isporuke spasonosnog defibrilacijskog šoka, smrtnost povećava za dodatnih 7-10%^(65,67). Čak i sa preduzetim merama kardiopulmonalne reanimacije, preživljavanje je loše i manje od 20% pacijenata napusti bolnicu živo⁽⁶⁸⁾. Brzom defibrilacijom malignih aritmija, ICD su postali terapija izbora od NSS.

Povećani rizik za NSS^(12,69,70) imaju i bolesnici sa srčanom insuficijencijom i sistolnom disfunkcijom leve komore. Randomizirana kontrolisana studija o upotrebi beta blokatora u srčanoj insuficijenciji je pokazala da pacijenti sa simptomima NYHA II i NYHA III klase najčešće umiru od NSS.⁽⁷¹⁾ Za razliku od njih, najčešći uzrok smrti pacijenata u NYHA IV klasi je pogoršanje srčane slabosti. S obzirom na visoku incidencu NSS u srčanoj insuficijenciji usled ishemijske bolesti srca i pored

medikamentozne terapije beta blokatorima i amiodaronom, bilo je lako postaviti hipotezu da bi profilaktička primena ICD smanjila ukupan mortalitet smanjenjem incidence NSS od malignih poremećaja ritma. Ovo je potvrdilo nekoliko studija: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT), The Coronary-Artery Bypass Graft Patch studija (CABG-Patch), The Multi-center Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) studija, MADIT II i Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT) studija.^(12,72-77)

Primarna ugradnja ICD-a u prevenciji naprasne smrti dala je ohrabrujuće rezultate^(50,78,79). Smrtnost je smanjena za 30% (MADIT II studija).⁽⁶⁰⁾

U Srbiji se ICD ugradjuju od 2001.godine i do kraja 2012.godine ih je u Pejsmejker Centru KCS ugrađeno 668.

Ventrikularne aritmije (VA) posle aortokoronarnog bajpasa više su povezane sa prethodno postojećom koronarnom bolešću zajedno sa perioperativnim «trigger» faktorima: akutnom ishemijom, elektrolitnim disbalansom, iznenadnom srčanom kongestivnom slabošću⁽⁶⁰⁾. Meta analiza studija⁽⁵¹⁾, prvenstveno MADIT II studije^(60,80), pokazala je da preventivna ugradnja ICD-a kod bolesnika sa ishemijskom bolesti srca, EFLV<35%, NYHA III klase, nereproducibilnih “nonsustained” ventrikularnim tahikardijama (NSVT) na Holter monitoringu, pobuđenim “inducible” VT pri elektrofiziološkom ispitivanju i porodičnim opterećenjem, predstavlja tretman I reda⁽⁵¹⁾.

Jedina studija koja je do sada ispitivala terapijsku korist ICD-a kao primarnu prevenciju NSS kod ishemijskih kardiomiopatija, kod bolesnika kojima je predhodno učinjena hirurška revaskularizacija miokarda je CABG-Patch studija.^(73,81) Ona nije dokazala pozitivan terapijski učinak ICD-a na preživljavanje.

Da bi se postigao značajan napredak u smanjenju broja NSS potrebna je efektivna prevencija bolesti koje dovode do NSS i ili nova epidemiološka istraživanja koja bi imala bolji efekat izlečenja na podgrupama visokog rizika u opštoj populaciji.

U *studijama primarne prevencije*: CABG-Patch^(73,60,81-83); MADIT^(82,84);

MADIT II^(48-50,60,80,85); SCD-HeFT⁽⁵⁰⁾ su preventivno ugrađivali ICD u cilju primarne prevencije NSS kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom i smanjenom LVEF. Samo CABG-Patch studija je kao inkluzioni kriterijum imala CABG operaciju. Ovi bolesnici nemaju dokumentovan predhodni srčani zastoj, niti podatke o postojanju malignih ventrikularnih poremećaja ritma, ali imaju povećan rizik od iznenadne srčane smrti usled mogućih malignih poremećaja ritma.

1.6. “The Coronary-Artery Bypass Graft”-Patch studija

“The Coronary-Artery Bypass Graft” studija (CABG-Patch) primarne prevencije nije dokazala uticaj ICD-a na smanjenje mortaliteta kod visoko rizičnih bolesnika u cilju prevencije naprasne smrti⁽⁸¹⁾.

Prvo je urađena pilot studija 1990.god., a 1993.god. je počela puna studija. Trajala je pet godina i rađena je u 37 centara. Između 72.000 bolesnika⁽⁸³⁾ u studiju je uključeno 900 bolesnika. Randomizacijom su bolesnici podeljeni u dve grupe: kod 446 su implantirali ICD pri hirurškoj revaskularizaciji miokarda, a 454 bolesnika su bila bez ikakvog tretmana u cilju primarne prevencije NSS. Period praćenja im je bio 32±16 meseci. U CABG-Patch studiju uključeni su bolesnici sa ishemijskom bolesti srca, smanjenom funkcijom leve komore (EFLV<36%) i patološkim EKG-om (Signal-averaged electrocardiogram – SAECG u cilju identifikacije kasnih potencijala, što predstavlja rizik za pojavu «sustained» VT, ali ne i VF) i kojima je implantiran preventivni ICD za vreme operacije aortokoronarnog bajpasa^(51,81,83,86-88). Plasirana je epikardna elektroda dok je bolesnik još delimično na EKK i rađena su dva defibrilaciona testiranja sa po 20J. Aparat je imao mogućnost samo jedne funkcije, da isporuči defibrilacioni šok (DC).⁽⁷³⁾ Nije imao mogućnost zapisa EKG-a, niti sofisticiranih diskrimacionih algoritama za adekvatnu detekciju srčanih poremećaja ritma, pa je i pojava aritmije absolute ili „non sustain“ komorska tahikardija (NSVT) pokretala punjenje defibrilatora, a ono se moralo završiti DC šokom i ako su u međuvremenu prestali poremećaji ritma.⁽⁴⁶⁾ DC šokove je već u prvom mesecu imalo 20% bolesnika, a u prve dve godine od implantacije 57% bolesnika.⁽⁸³⁾

U prvih 30 dana od implantacije bila su 44 smrtna ishoda (4,89%), od čega 24 (54,54%) u ICD grupi. Ukupna smrtnost u ICD grupi bila 27% (75% srčanih), naspram grupe tretirane medikamentozno gde je bila manja – 24% (82% srčanih) u četvorogodišnjem periodu praćenja.^(89,90) Odnos hazarda (HR=1,07), predstavlja 7% razlike između grupa u mortalitetu bilo kog uzroka. Ovo je jedina studija koja nije pokazala prednost implantacije ICD-a u smanjenju mortaliteta. No, iz analize uzroka smrti, u kontrolnoj grupi je bilo 29% aritmijskih smrti prema 15% u ICD grupi (p=0,024). Za period praćenja od 42 meseca kumulativni mortalitet od aritmija je bio 4% u ICD i 6,9% u kontroli (p=0,057 log rank), dok kumulativni mortalitet od nearitmogenih uzroka je bio 12,4% u kontroli i 13% u ICD grupi (p=0,27 log rank). Cox regresiona analiza je pokazala značajnu interakciju između lečenja i mehanizma srčane smrti (p=0,03). Za aritmijske smrti odnos opasnosti (HR) (ICD vs. kontrola) je bio 0,55 (95% CI 0,3-1,0), to jest pacijenti randomizovani u ICD grupu su imali 45% smanjen rizik od aritmijske smrti u 42 meseca praćenja. Za nearitmijske smrti, HR je bio 1,2 (95% CI 0,8-1,8) što pokazuje da nije bilo značajnog efekta ICD terapije na nearitmijske srčane smrti.⁽⁹⁰⁾

1.7. Kvalitet života sa i bez implatabilnog kardioverter defibrilatora? MINNESOTA UPITNIK (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)

Poboljšanje kako dužine života tako i kvaliteta življenja ostaju dva glavna cilja medicinskog lečenja.

Studije su pokazale da ICD aparati smanjuju smrtnost kada se koriste u prevenciji naprasne srčane smrti kod visoko rizičnih bolesnika^(77,91). Benefit od implantiranog ICD-a u cilju prevencije naprasne srčane smrti, biva “kompromitovan” strahom od narednog mogućeg defibrilacionog šoka.⁽⁹²⁾ Kvalitet života jeste zavistan od zdravstvenog stanja i definiše se kao subjektivna procena osobe u zavisnosti od ličnog fizičkog, psihičkog i socijalnog stanja⁽⁹³⁾.

1.8. Radna hipoteza

Zahvaljujući rezultatima novih preventivnih studija kod bolesnika sa lošom funkcijom leve komore u kojih nije posmatrano da li su bolesnici operisani (CABG) ili ne, kao što su SCD-HeFT (2003) i MADIT II (2000) studije moguća su nova očekivanja o preventivnoj implantaciji ICD-a radi smanjenja mortaliteta i povećanja preživljavanja i kod grupe bolesnika koji su indikovani za aortokoronarni bajpas, a koji imaju $EFLV \leq 35\%$ i nemaju registrovane maligne komorske aritmije (NSVT, VT, VF) preoperativno. *CABG-Patch studija*, koja je uvrstila u svoje praćenje bolesnike sa aortokoronarnim bajpasom i niskom srčanom funkcijom, ali je ICD ugrađivala na samoj operaciji, nije dala zadovoljavajuće rezultate u smislu boljeg preživljavanja tih bolesnika sa implantiranim ICD-om, no u kontrolnoj grupi.

Preventivna ugradnja ICD-a kod bolesnika sa aortokoronarnim bajpasom i redukovanom funkcijom leve komore, $EFLK \leq 35\%$, značajno smanjuje mortalitet od iznenadne srčane smrti.

2. CILJ RADA

2.1. Ispitali smo da li je *preživljavanje* nakon 12 meseci i nakon ukupnog perioda praćenja, kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca, EFLV \leq 35%, bez prethodno registrovanih NSVT, VT i VF, a posle učinjenog aortokoronarnog bajpasa, duže u grupi sa implantiranim ICD-om, nego u kontrolnoj grupi bolesnika na antiaritmijskoj terapiji.

2.2. Analizirali smo *ukupni i aritmijski mortalitet* nakon perioda praćenja između grupa u studiji.

2.3. Upoređivali smo broj *malignih komorskih aritmija* između grupe bolesnika sa ICD-em i kontrolne grupe bez ICD-a.

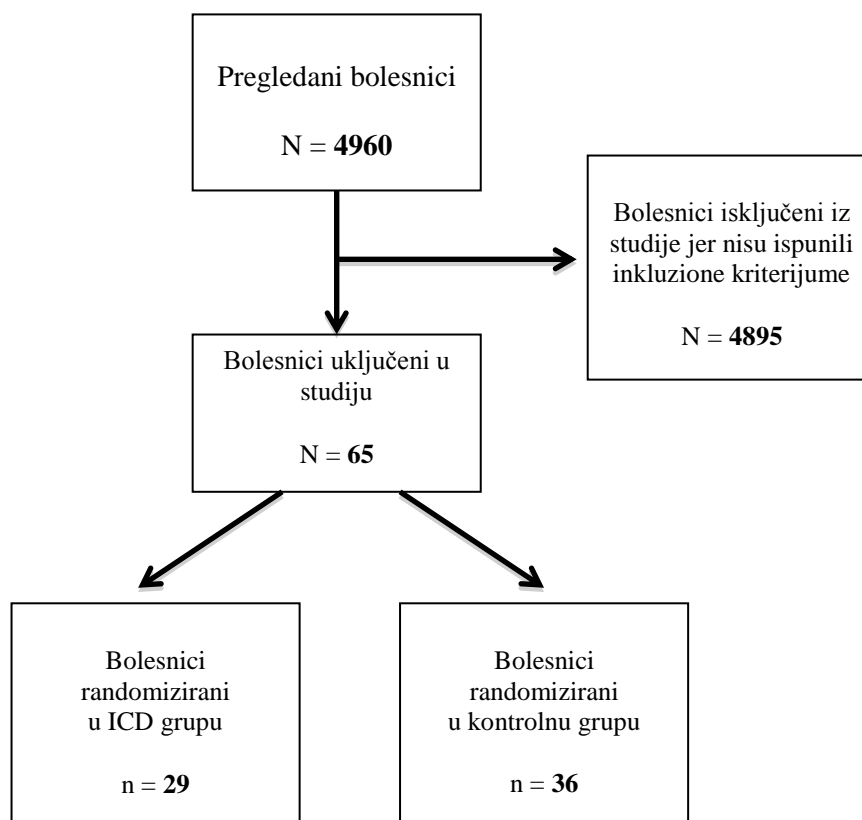
2.4. Upoređivali smo *kvalitet života* bolesnika sa i bez ICD-a nakon godinu dana od njegove implantacije, odnosno operacije aortokoronarnog bajpasa, koristeći upitnik "Minnesota Living with Heart Failure".

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Klinički materijal i metode

Studija je prospektivna, randomizovana. Bolesnici su podeljeni u dve grupe. Kod 29 bolesnika, u periodu od 1-3 meseca po operaciji aortokoronarnog bajpasa preventivno je implantiran ICD. Kontrolna grupa od 36 bolesnika je bila samo na medikamentoznoj terapiji malignih komorskih poremećaja ritma nakon operacije.

Studija je trajala od juna 2006.god. do aprila 2013.god. i njom su obuhvaćeni bolesnici hospitalizovani i operisani na Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije, a u periodu pripreme, implantacije ICD-a i praćenja su bili u Pejsmejker centru.



Slika 2: Randomizacija bolesnika u studiji

Za vreme trajanja studije na Klinici za kardiohirurgiju KCS urađena je operacija revaskularizacije miokarda kod 4960 bolesnika, od koji je 65 uključeno u studiju. (Slika 2.) Svi su imali ishemijsku kardiomiopatiju sa ejeccionom frakcijom leve komore \leq 35% i svima je urađen aortokoronarni bajpas.

Bolesnici su na prijemu imali urađenu koronarografiju i ehokardiografiju. Sniman im je 12-kanalni EKG i 24h Holter monitoring (očitavan u Pejsmejker centru) i nalaz krvne slike i biohemije.

Operisani su u opštoj endotrahealnoj anesteziji gde su za uvod i vođenje anestezije korišćeni anestetici koji najmanje remete hemodinamsku stabilnost: midazolam, hipnomidat, propofol i inhalacioni - sevofluran, analgetici – fentanil i relaksant - rokuronijum. Potrebni monitoring za praćenje ovih bolesnika u operacionoj sali je: II i V odvod EKG-a, intraarterijski pritisak preko kanile plasirane u radijalnu ili brahijalnu artetiju, centralni venski pritisak preko katetera uvedenog kroz jednu od centralnih vena, unutrašnju jugularnu venu ili subklaviju, a kroz istu ili drugu i Swan-Ganz-ov kateter za merenje minutnog volumena, indeksa, plućnog i sistemskog otpora, pritiska u plućnoj arteriji, okluzivnog pritiska, bispektralni monitoring, periferna i centralna temperatura transezofagealnom sondom i satna diureza. Sve vreme se prati acidobazni status, krvna slika, elektroliti i nivo razmene gasova.

Za vreme hirurške revaskularizacije miokarda bolesnici su bili na ekstrakorporalnoj cirkulaciji i na punoj heparinizaciji. Prema protokolima naše klinike im je implantiran potreban broj graftova, jedan ili dva arterijska, a drugi venski, u zavisnosti od nalaza koronarografije.

Po operativnom zahvatu su bili u intenzivnoj nezi, sa istim monitoringom i na mehaničkoj potpori ventilacije. Drugog ili i prvog dana odlaze u poluintenzivnu negu. Iz bolnice bivaju otpušteni 7.-10. dana. Ukoliko nema potrebe, na prvu kontrolu dolazili su za mesec dana od operacije.

Bolesnici koji prema randomizaciji su u grupi gde su postoperativno bili na medikamentoznoj terapiji prevencije malignih ventrikularnih poremećaja ritma, beta blokatorima, a neki i amiodarona, su dolazili na kontrole na tri, šest i dvanaest meseci po operaciji, a posle na godinu dana (po potrebi i češće) do kraja trajanja studije.

Bolesnici, koji prema randomizaciji studije su za implantaciju ICD-a, su primani u Pejsmejker centar. Implantacija ICD-a najčešće je vršena u lokalnoj anesteziji, a testiranje u kratkoj intravenskoj anesteziji. Za plasiranje ICD elektroda korišćeni su venski pristupi: podvezivanje i zasecanje cefalične vene ili preko potključne ili pazušne vene punkcionom metodom modifikovanom Seldingerovom tehnikom. Pozicioniranje elektrodnog katetera u desnoj komori vršeno je pod rendgenoskopskom kontrolom najčešće u vrh desne komore. Generator pulsa je postavljan potkožno u pektoralnoj regiji, subkutano–prepektoralno, ili ređe submuskularno, sa leve strane.

Kod jednog broja bolesnika je rađen DFT u kratkotrajnoj intravenskoj anesteziji, propofolom ili hipnomidatom, metodom 10J razlike u odnosu na maksimalne vrednosti voltaže kojom je postignuta uspešna defibrilacija. Kod jednog broja bolesnika, zbog lošeg opšteg stanja i hemodinamske nestabilnosti, DFT nije rađen odmah na ugradnji, no odlagan ili nije uopšte testiran. Sutradan su napuštali bolnicu i dolazili na kontrole 1, 3, 6. i 12. meseca, a posle na godinu dana.

3.2. Dizajn naučne studije

Naučna studija je sprovedena kao kontrolisana, prospektivna, randomizovana studija paralelnih grupa.

3.3. Kriterijumi za uključivanje u studiju

- Dokazana ishemijska bolest srca - nalaz koronarografije.

- Smanjena sistolna funkcija leve komore EFLV \leq 35%, po Simpsonovoj metodi - procenjavana ehokardiografskim pregledom (ECHO).
- Odsustvo malignih komorskih poremećaja ritma (NSVT, VT i VF) preoperativno iz EKG-a i holtera.
- Hirurška revaskularizacija miokarda – aortokoronarni bajpas je urađen najmanje mesec dana pre implantacije ICD-a.
- Starosna grupa je bila od 18-70 godina.
- Potpisana je pismena saglasnost od strane bolesnika.

3.4. Kriterijumi za isključivanje iz studije

- Ishemijska bolest srca sa udruženim valvularnim manama.
- Indikacije za implantaciju ICD-a, ranije postojanje malignih poremećaja ritma (NSVT, VT i VF), AHA/ACC klasa III.
- Bolesnici planirani za transplantaciju srca u sledeće dve godine.
- Bolesnici nesposobni da sami ispune upitnik.

3.5. Metodologija praćenja bolesnika

Pre ugradnje ICD-a utvrđivanje saglasnosti sa kriterijumima za uključivanje, odnosno neuključivanje u studije

- Fizikalni pregled je rađen pre ugradnje, nakon mesec, šest i dvanaest meseci.
- Laboratorijski nalazi su uzimani: elektroliti, urea, kreatinin, ukupni bilirubin, krvna slika (H_g, H_{ct}) pre operacije, pre ugradnje, nakon jednog i dvanaest meseci,
- 12-kanalni EKG zapis je rađen pre ugradnje, nakon jednog, šest i dvanaest meseci.

- Bolesnici iz gupe kojoj je implantiran ICD su kontrolisani u Pejsmejker centru nakon jednog, tri, šest, 12 meseci, a posle na godinu dana od predhodne kontrole.
- Ehokardiografski pregled je rađen pre operacije, pre ugradnje, odnosno mesec dana nakon operacije bolesnicima kojima nije ugrađivan ICD i nakon 12 meseci. Do kraja trajanja studije EHO nalazi su ponavljani na godinu dana.
- Holter monitoring-zapis i tumačenje je urađeno pre operacije i nakon 12 meseci.
- Koronarografija je rađena pre aortokoronarnog bajpasa.

Tabela 1: Parametri koji su određivani na predviđenim kontrolama:

	Preoperativno	1 mesec	3 meseca	6 meseci	12 meseci	24 meseca ili više (poslednja kontrola)
EKG	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Holter	✓	-	-	-	✓	-
QOL	-	-	-	-	✓	-
Kontrola ICD-a	-	✓	✓	✓	✓	✓
Biohemija	✓	✓	✓	✓	✓	✓
EHO	✓	✓	-	-	✓	✓
Koronarografija	✓	-	-	-	-	-

3.6. Implantabilni kardioverter-defibrilator i sistem za programiranje

Ugrađivani su standardni endovenski ICD sistemi, i to ICD-VR i ICD-DR. Programator „ST JUDE PATIENT CARE SYSTEM MERLIN“ korišćen je za analizu memorije ICD-a.

3.7. Holter monitoring

Holter sistemom “DEL MAR REYNOLDS – SPACELABS” pratili smo 24h EKG bolesnicima. Analiza zapisa vršena je programom “IMPRESARIO”.

Analiza aritmija je vršena sa Holter zapisa i preko memorije ICD-a.

3.8. Klasifikacija smrti

Za klasifikaciju smrti u našoj studiji koristili smo modifikovani Hinkle-Thaler sistem koji smo proširili sa bolesnicima koji su umrli iznenada i neočekivano u roku od 1h od nastanka srčanih simptoma u odsustvu progresivne srčane insuficijencije, zatim bolesnicima koji su umrli iznenada u toku sna i onima koji su umrli neočekivano u period od 24h nakon što su poslednji put viđeni živi. Hinkle-Thaler sistem objašnjava suspektnu aritmijsku srčanu smrt kao smrt zasnovanu na iznenadnoj, neočekivanoj smrti sa ili bez predhodećih simptoma. (EKG dokaz terminalne aritmije nije bio zabeležen.)

3.9. Ehokardiografska evaluacija

Ehokardiografsko ispitivanje je obavljeno na aparatu ACUSON SEQVOIA 256.

U koronarnoj bolesti oblik leve komore je često poremećen i zbog toga se danas preporučuje određivanje ejskzione frakcije leve komore (EFLK) korišćenjem Simpson-ovog pravila⁽⁹⁵⁾. Prednost ove metode je u tome što ne počiva na pretpostavci o simetričnosti i jasno definisanoj geometriji leve komore, a što je značajno s obzirom na odstupanje oblika leve komore od elipsoidnog i normalnog tokom sistole, a pogotovo sa dilatacijom leve komore u ishemijskoj bolesti srca.

3.10. Minesota upitnik (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)

„Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” je napravljen da bi se odredio efekat srčane insuficijencije i terapije na kvalitet života pojedinca. U sebi sadrži 21 pitanje i skalu od 0-5 za svako od njih. Pitanja su podeljena na dva dela, prema tome šta se iz njih može proceniti o stanju bolesnika: jedan koji procenjuje mentalno stanje pacijenta i koji se sastoji od 8 pitanja sa zbirom poena od 0-40; drugi koji procenjuje fizičko stanje i sastoji se od 13 pitanja i zbirom poena od 0-65. Upitnik je tako formulisan da bolesnik odgovarajući na postavljena pitanja, koristeći skalu od 0-5, predstavi navedeni simptom u onoj meri koja ga remeti da živi onako kako bi hteo. Ukupan zbir se dobija sabirajući odgovore i varira od 0 do 105. Više vrednosti zbira poena odražavaju lošiji kvalitet života. ⁽⁹⁶⁾

Minesota upitnik su popunjavali godinu dana nakon aortokoronarnog bajpasa u grupi na konvencionalnoj medikamentoznoj terapiji, a grupa sa implantiranim ICD-om nakon godinu dana od implantacije.

Dobijeni podaci, kako ukupan broj Minesota skora, tako i izolovano fizički i mentalni status bolesnika, su poređeni između grupa. Drugo, posmatrana je vrednost Minesota skora u odnosu na vrednost ejectione frakcije bolesnika nakon godinu dana od intervencije. Treće, procenjena je korelacija Minesota skora sa promenom vrednosti EF nakon godinu dana u odnosu na preoperativnu.

3.11. Statistička obrada

Na osnovu pilot studije, urađenoj na 20 bolesnika koji su imali nisku ejectionu frakciju $\leq 35\%$ i operaciju revaskularizacije miokarda, ispitivan je Minesota skor i na osnovu dobijenih vrednosti ovog skora određena je potrebna veličina uzorka. Slučajnim izborom podeljeni su u dve grupe, po 10 bolesnika, od kojih je jedna bila na medikamentoznoj prevenciji malignih poremećaja ritma, a drugoj je implantiran i ICD u

periodu od jednog do tri meseca po operaciji. Nakon godinu dana od intervencije su popunjavali Minesota upitnik.

Prosečna vrednost ovog skora predstavljena kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija, u grupi na medikamentoznoj terapiji bila je 43,55 \pm 34,78 poena, a u grupi sa ICD-em 33,80 \pm 29,29 poena. Što bi za nivo značajnosti α od 5% i vrednosti stataističke moći testa od 80% (1- β) značilo potrebnu veličinu uzorka od po 22 bolesnika u svakoj grupi.

U radu će se koristiti metode deskriptivne i metode analitičke statistike. Kategorijalno obeležje posmatranja biće prikazano apsolutnim i relativnim brojevima, a numerička obeležja posmatranja opisaćemo merama centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost). Za poređenje kategorijalnih obeležja posmatranja između analiziranih grupa (bolesnici sa implantiranim ICD-om i bolesnici na medikamentoznoj terapiji) korišćen je Hi kvadrat test. Izbor testova za analizu numeričkih obeležja posmatranja zavisio je od raspodele podataka. Za poređenje numeričkih obeležja posmatranja sa normalnom raspodelom korišćen je Studentov t test, a Mann-Whitney test za poređenje numeričkih obeležja posmatranja sa raspodelom različitom od normalne. Za poređenje ejakcione frakcije (EF) tokom vremena između analiza grupa korišćena je dvofaktorska analiza varijanse sa ponavljanim merenjima. Numerička obeležja posmatranja koja su praćena posle operacije poredili smo unutar svake grupe i to Studentovim t testom za vezane uzorke (normalna raspodela) i Wilcoxon-ovim testom (raspodela različita od normalne). Logističkom regresionom analizom izdvojeni su prediktori razlike između analiziranih grupa. Spirmanovim koeficijentom korelacije utvrđivana je povezanost EF i Minesota skora za sve ispitanike kao i unutar svake grupe. Kaplan Meier-ovim krivama preživljavanja praćeno je preživljavanje: ukupno preživljavanje i preživljavanje unutar grupa. Za poređenje između grupa korišćen je Log-Rank test.

4. REZULTATI

4.1. Klinički parametri

U studiju je uključeno 65 bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom, $EF \leq 35\%$ i hirurškom revaskularizacijom miokarda. Podeljeni su dve grupe:

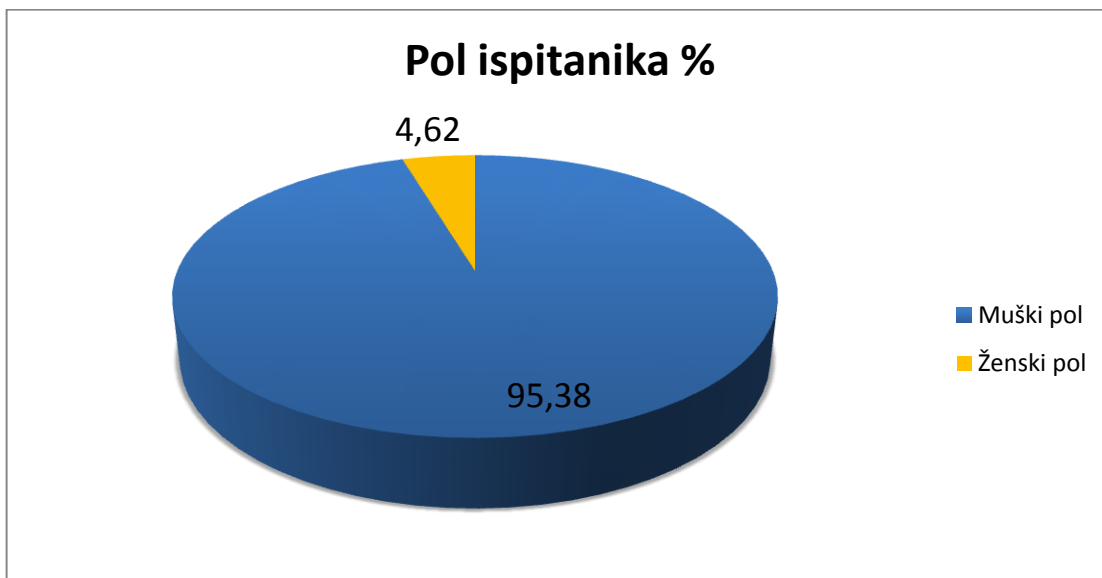
- 29 bolesnika kojima je u periodu od 1. do 3. meseca posle CABG operacije implantiran ICD u cilu prevencije NSS i
- 36 bolesnika koji su bili na medikamentoznoj terapiji ventrikularnih poremećaja ritma kao uzroka NSS.

4.1.1. Raspodela po polu i dobu

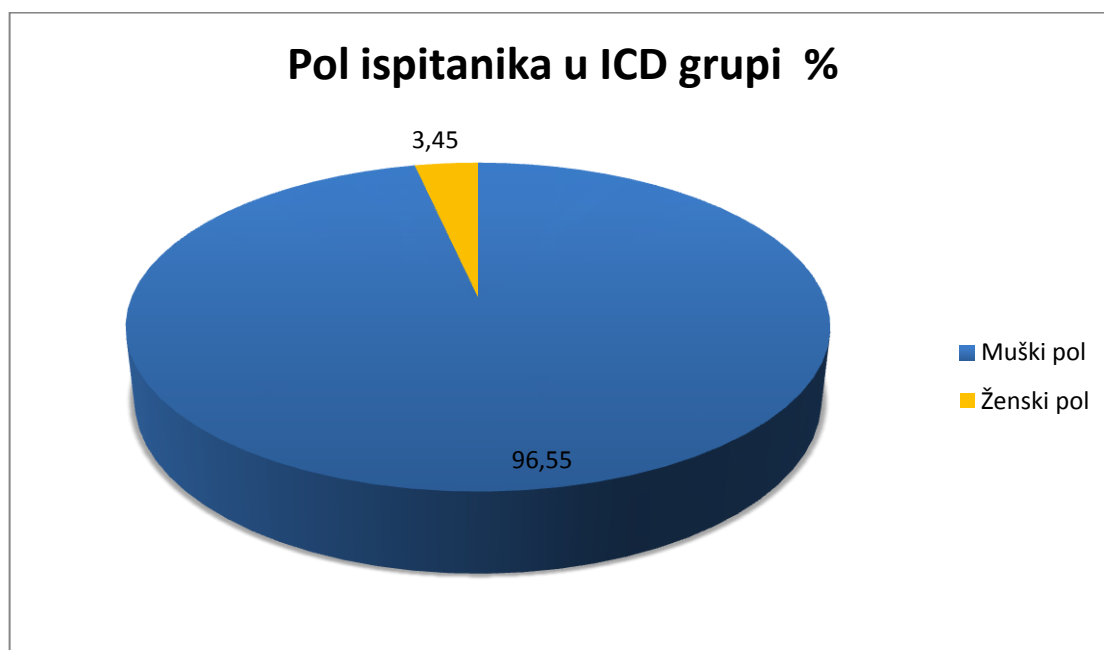
Od ukupnog broja bolesnika u studiji, kao i po ispitivanim grupama, predominantno je bio zastupljen muški pol. Nije bilo statistički značajne razlike u polu između grupa ($p=0,69$). (Tabela 2.)

Tabela 2: Distribucija po polu.

Pol	Ukupno (N=65)	ICD grupa (n=29)	Kontrolna grupa (n=36)	p vrednost
Muški n,(%)	62 (95,38)	28 (96,55)	34 (94,44)	0.69
Ženski n,(%)	3 (4,62)	1 (3,45)	2 (5,56)	



Grafikon 1: Distribucija po polu



Grafikon 2: Distribucija po polu u ICD grupi



Grafikon 3: Distribucija po polu u kontrolnoj grupi

Prosečna dob ispitivane populacije je bila $58,06 \pm 7,04$ i bez statistički značajne razlike između grupa ($p=0,60$). Obe grupe su bile slične dobi. (Tabela 3.)

Tabela 3: Godine bolesnika

	Ukupno (N=65)	ICD grupa (n=29)	Med. grupa (n=36)	p vrednost
Godine bolesnika (SD)	$58,06 \pm 7,04$	$57,55 \pm 7,06$	$58,47 \pm 7,09$	0,60

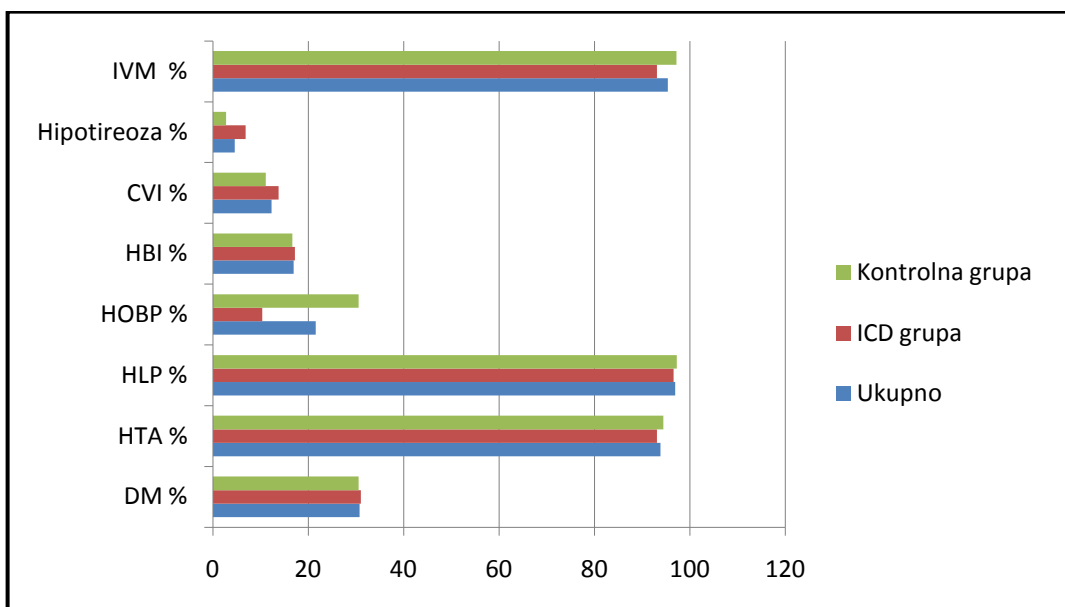
4.1.2. Raspodela po komorbiditetima

U studiji su svi uključeni bolesnici imali predhodno infarkt miokarda i svima je urađena operacija aortokoronarnog bajpasa.

Od analiziranih pridruženih bolesti: hipertenzija, mitralna regurgitacija i hiperlipoproteinemija su bile zastupljene u više od 90% bolesnika, ali nema statistički značajne razlike među ispitivanim grupama. (Tabela 4.)

Tabela 4: Zastupljenost komorbiditetima po ispitivanim grupama

Komorbiditet	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Med.grupa n=36	p vrednost
CABG, n (%)	65 (100)	29 (100)	36 (100)	/
IM, n (%)	65 (100)	29 (100)	36 (100)	/
DM, n (%)	20 (30,77)	9 (31,03)	11 (30,55)	0,97
HTA, n (%)	61 (93,85)	27 (93,10)	34 (94,44)	0,82
HLP, n (%)	63 (96,92)	28 (96,55)	35 (97,22)	0,88
HOBP, n (%)	14 (21,54)	3 (10,34)	11 (30,55)	0,05
HBI, n (%)	11 (16,92)	5 (17,2)	6 (16,7)	0,95
CVI, n (%)	8 (12,3)	4 (13,8)	4 (11,1)	0,74
Hipotireoza, n (%)	3 (4,6)	2 (6,9)	1 (2,8)	0,43
MR, n (%)	62 (95,4)	27 (93,1)	35 (97,2)	0,43



Grafikon 4 : Raspodela komorbiditeti ispitivane populacije

4.1.3. Laboratorijske vrednosti

U vrednostima praćenih laboratorijskih parametara nije imalo statistički značajne razlike između grupa u preoperativnom periodu. (Tabela 5.)

Tabela 5: Preoperativne laboratorijske vrednosti

Laboratorijski parametar	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Med.grupa n=36	p vrednost
Troponin (SD)	0,27±0,37	0,28±0,41	0,27±0,34	0,90
Glikemija (SD)	6,91±2,16	6,97±2,33	6,85±2,05	0,94
Urea (SD)	7,75±2,99	8,06±3,46	7,49±2,57	0,67
Kreatinin (SD)	108,11±38,96	113,82±46,12	103,50±32,00	0,29
Hct (SD)	0,39±0,04	0,39±0,04	0,38±0,03	0,24
Ukupni Bilirubin (SD)	12,17±4,03	11,23±4,08	12,94±3,87	0,08
Hgb (SD)	131,17±14,17	132,55±15,71	130,05±12,92	0,48
K+ (SD)	4,52±0,38	4,45±0,44	4,59±0,33	0,17

Ispitivane grupe su bile homogene posmatrajući pol, starost, pridružene bolesti i preoperativne laboratorijske nalaze.

U tabeli 6. su prikazane vrednosti standardnih laboratorijskih analiza, koje smo proveravali na dvanaestomesečnoj kontroli. Nije bilo statističke razlike u vrednostima između grupa.

Tabela 6: Vrednosti standardnih laboratorijskih analiza na dvanaestomesečnoj kontroli

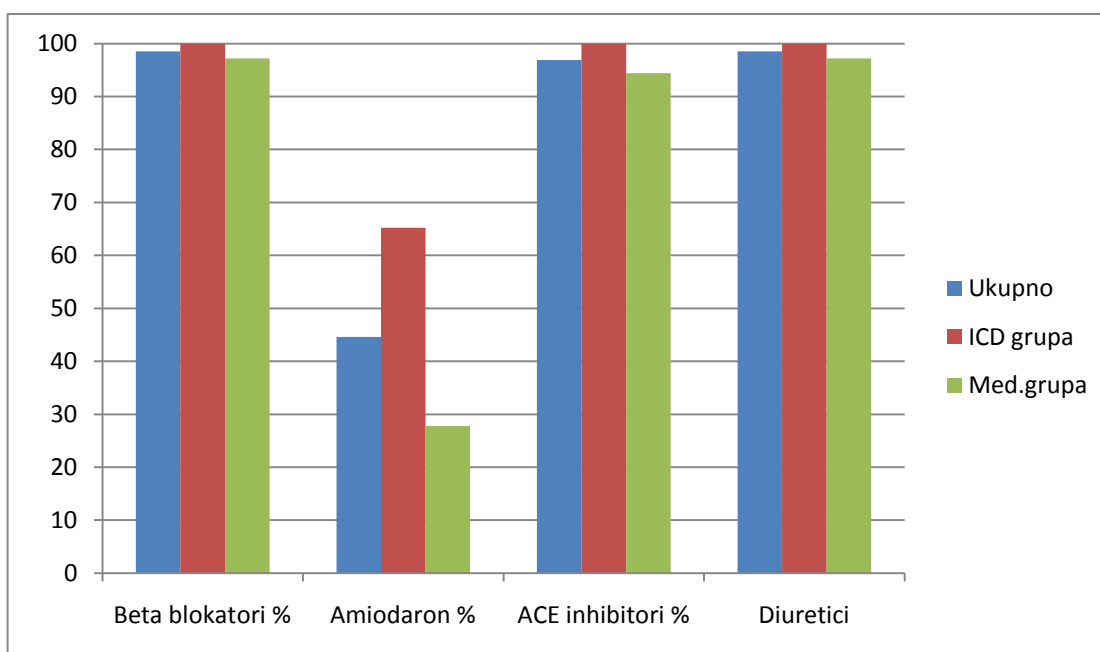
Laboratorijski parametar	Ukupno N=62	ICD grupa n=29	Kontrolna grupa n=36	p vrednost
Troponin (SD)	0,33±0,14	0,02±0,03	0,04±0,18	0,09
Glikemija (SD)	7,34±3,34	7,49±4,13	7,22±2,63	0,75
Urea (SD)	7,85±2,20	8,25±2,41	7,54±2,01	0,21
Kreatinin (SD)	106,95±30,92	110,29±33,58	104,37±28,94	0,46
Ukupni Bilirubin (SD)	12,91±5,40	13,65±6,88	12,34±3,93	0,34
Hct (SD)	0,40±0,04	0,40±0,05	0,39±0,03	0,69
Hgb (SD)	130,83±19,96	133,70±18,20	130,40±21,37	0,52
K+ (SD)	4,63±0,39	4,70±0,34	4,57±0,42	0,1

4.1.4. Terapija

Preoperativno svi bolesnici u ICD grupi su bili na beta blokatorima, ACE inhibitorima i diureticima, a u kontrolnoj grupi na beta blokatorima i diureticima su bili u 97,2%, a na ACE inhibitorima u 94,4% bolesnika. Nije dokazana statistička značajnost između grupa. U slučaju terapije amiodaronom postoji statistički značajna razlika između grupa tj. značajnije je više pacijenata u ICD grupi bilo na terapiji amiodaronom (p=0,002). (Tabela 7.)

Tabela 7: Preoperativna medikamentozna terapija

Medikamentozna terapija	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Kontrolna grupa n=36	p vrednost
Beta blokatori, n (%)	64 (98,5)	29 (100)	35 (97,2)	0,37
Amiodaron, n (%)	29 (44,6)	19 (65,5)	10 (27,8)	0,002
ACE inhibitori, n (%)	63 (96,90)	29 (100)	34 (94,4)	0,20
Diuretici, n (%)	64 (98,5)	29 (100)	35 (97,2)	0,37



Grafikon 5: Medikamentozna terapija

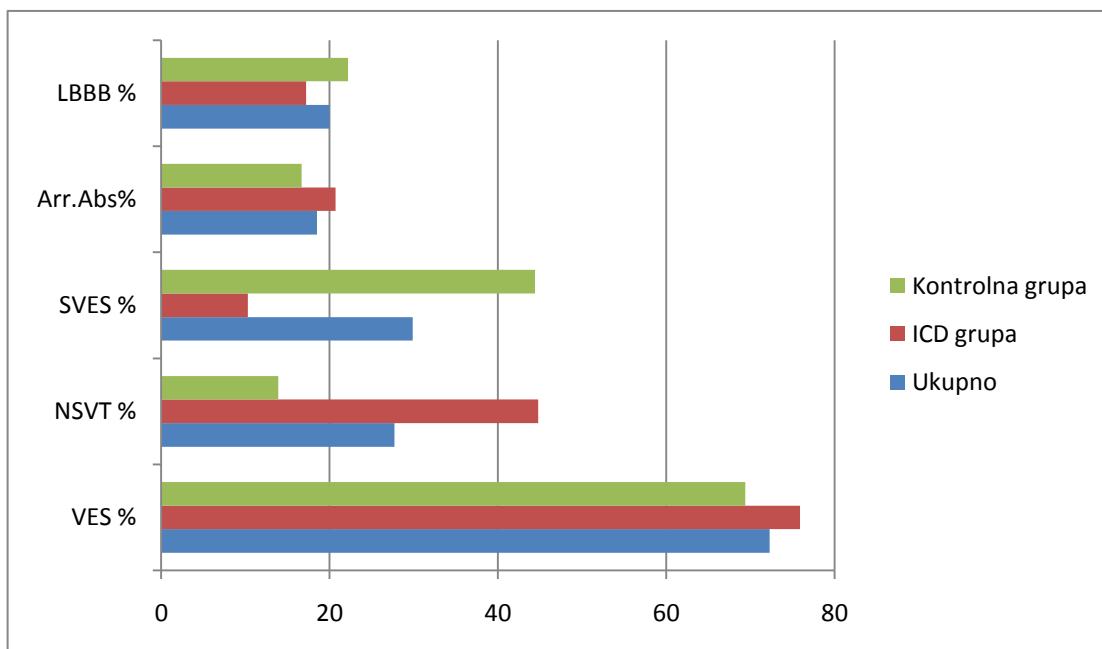
4.2. Poremećaji ritma

Analiziranjem ulaznog Holtera utvrđeno je da je statistički značajna razlika bila u pojavi NSVT (0,006) i SVES (0,003) između grupa. U ICD grupi NSVT je bilo kod 13 (44,8%) bolesnika, dok je u kontrolnoj grupi bilo više SVES (44,4%). Širina QRS

kompleksa je bila nešto veća u ICD grupi oko $120,17 \pm 24,80$ ms, naspram kontrolne grupe $111,44 \pm 22,41$ ms, ali bez statističke značajnosti ($p=0,14$). (Tabela 8.)

Tabela 8: Preoperativni Holter EKG monitoring

Holter 0	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Kontrolna grupa n=36	p vrednost
VES, n (%)	47 (72,3)	22 (75,9)	25 (69,4)	0,56
NSVT, n (%)	18 (27,7)	13 (44,8)	5 (13,9)	0,006
SVES, n (%)	19 (29,2)	3 (10,3)	16 (44,4)	0,003
Arr.Abs, n (%)	12 (18,5)	6 (20,7)	6 (16,7)	0,68
Blok grane, n (%)	13 (20,0)	5 (17,2)	8 (22,2)	0,62
QRS dužina u ms (SD)	$115,34 \pm 23,72$	$120,17 \pm 24,80$	$111,44 \pm 22,41$	0,14

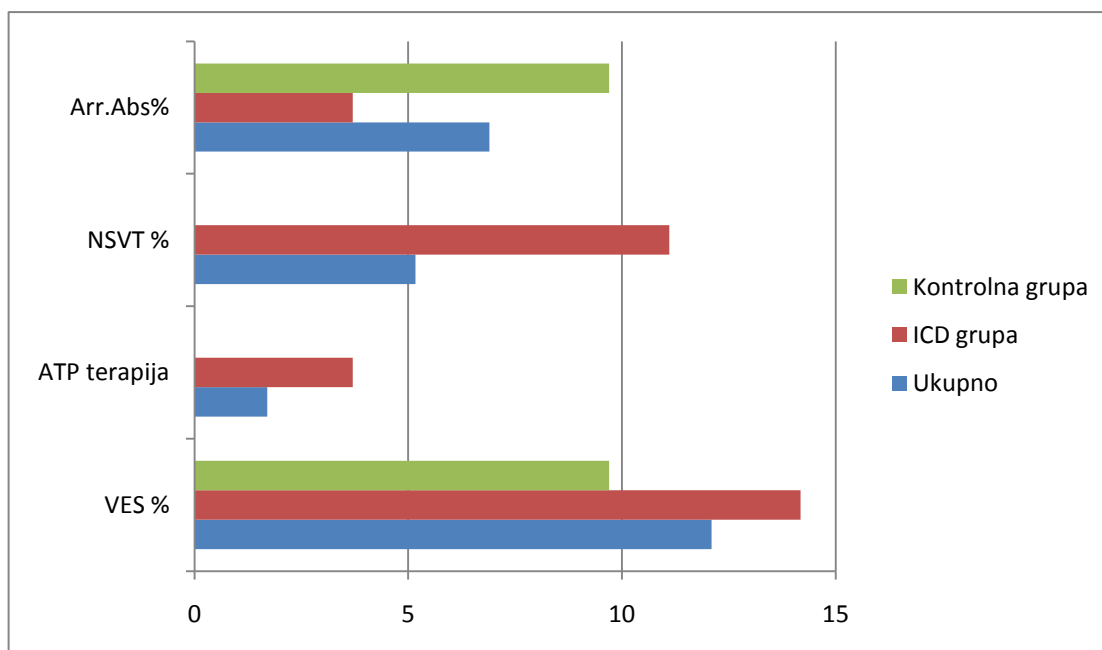


Grafikon 6 : Poremećaji ritma sa Holter zapisa pri uključivanju u studiju.

Na kontrolnom pregledu posle 12 meseci holter monitoring je urađen kod ukupno 58/65 bolesnika (89,23%). U ICD grupi holter je urađen kod 27 bolesnika. U kontrolnoj grupi kod 31 bolesnika. Bilo je ukupno 7 epizoda VES-a (4 u ICD grupi i 3 u kontrolnoj grupi), 3 epizode NSVT (sve 3 u ICD grupi) i 4 epizode aritmije apsolute (1 u ICD grupi i 3 u kontrolnoj grupi), ATP terapija je isporučena kod 1 bolesnika i to u ICD grupi. DC šok nije bio ni jednom isporučen. (Tabela 9.)

Tabela 9: Holter EKG monitoring na 12 meseci

Holter_12	Ukupno N=58	ICD grupa n=27	Kontrolna grupa n=31	p vrednost
VES, n (%)	7 (12,10)	4 (14,80)	3 (9,70)	0,55
NSVT, n (%)	3 (5,17)	3 (11,11)	0	0,16
Arr.Abs, n (%)	4 (6,90)	1 (3,70)	3 (9,70)	0,37
ATP, n (%)	1 (1,70)	1 (3,70)	0	0,28
DC šok, n (%)	/	/	/	/



Grafikon 7: Učestalost poremećaja ritma na dvanaestomečnom holter zapisu.

Bolesnicima sa ICD aparatima na kontrolama 1, 3, 6, 12. i 24. meseca citani su zapisi sa ICD-a o događajima i isporučenim terapijama, što je prikazano na tabeli 10a i 10b.

Tabela 10 a: Broj događaja u ICD grupi na kontrolama 1, 3 i 6. meseca.

	1.mesec N=29		3.mesec N=29		6.mesec N=28	
	Događaj n	pacijent n (%)	događaj n	pacijent n (%)	događaj n	pacijent n (%)
VES	3	3 (10,34)	41	6 (20,69)	4	4 (14,28)
ATP	2	2 (6,90)	4	3 (10,34)	/	/
NSVT	1	1 (3,45)	12	6 (20,69)	3	3 (10,71)
Arr.A bs	1	1 (3,45)	2	2 (6,90)	1	1 (3,57)
DC	/		/		/	

Tabela 10 b: Broj događaja u ICD grupi na kontrolama 12. i 24. meseca.

	12.mesec N=27		24.mesec N=16	
	događaj n	pacijent n (%)	događaj n	pacijent n (%)
VES	4	4 (14,81)	5	5 (31,25)
ATP	1	1 (3,70)	1	1 (6,25)
NSVT	8	3 (11,11)	6	6 (37,5)
Arr.A bs	1	1 (3,70)	1	1 (6,25)
DC	/		/	

Od ukupnog broja bolesnika u studiji za period praćenja od $39,35 \pm 21,37$ sa malignim ventrikularnim poremećajima i NSVT bilo je 22 bolesnika (33,85%), od kojih 19 u ICD grupi sa 65,52% i tri u kontrolnoj grupi što predstavlja 8,30%. Poredeći između posmatranih grupa postoji statistička značajnost ($p=0,001$).

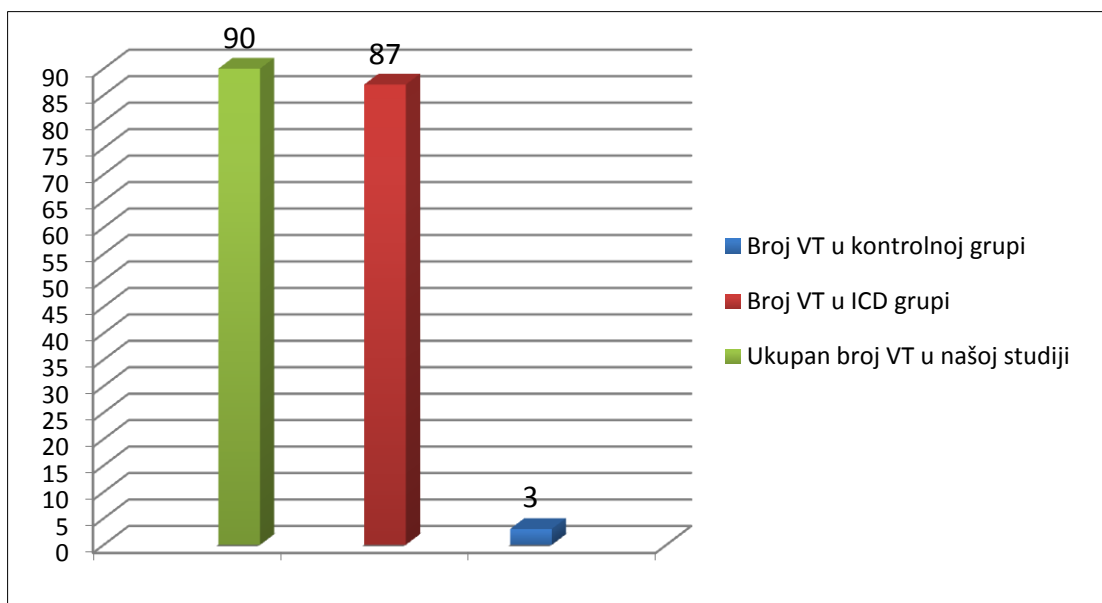
Tabela 11: Ukupan broj bolesnika sa VES i NSVT za period praćenja

	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Kontrolna grupa n=36	p vrednost
VES i NSVT, n (%)	22 (33,85)	19 (65,52)	3 (8,30)	0,001

Kod tih 22 bolesnika 90 puta je došlo do pojave komorskih poremećaja ritma: VES i NSVT i to 87 u ICD grupi i tri u kontrolnoj.

Tabela 12: Broj događaja komorskih poremećaja ritma u našoj studiji

Ukupan broj događaja komorskih poremećaja ritma n	Broj VT u ICD grupi n	Broj VT u kontrolnoj grupi n
90	87	3



Grafikon 8: Komorski poremećaji ritma po grupama za ceo period praćenja.

Od ukupnog broja bolesnika u studiji za period praćenja od $39,35 \pm 21,37$ sa malignim ventrikularnim poremećajima je bilo 15 bolesnika (23,10%), od kojih 12 u ICD grupi sa 41,40% i tri u kontrolnoj grupi što predstavlja 8,30%. Poredeći između posmatranih grupa postoji statistička značajnost ($p=0,002$).

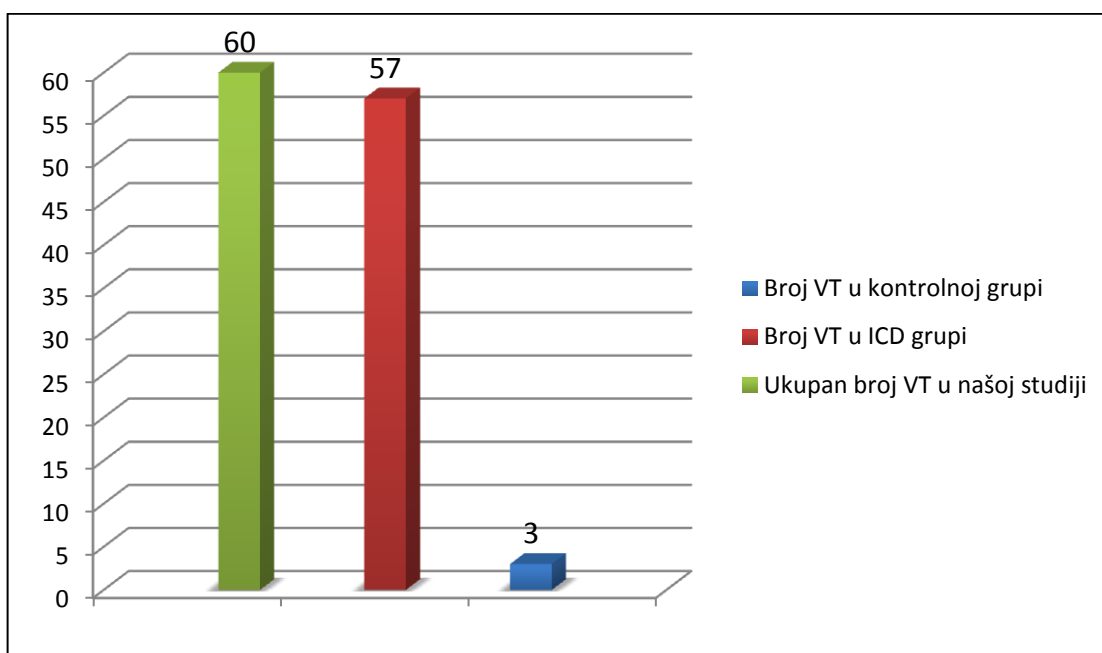
Tabela 13: Ukupan broj bolesnika sa malignim poremećajima ritma za period praćenja

	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Kontrolna grupa n=36	p vrednost
VT ukupno, n (%)	15 (23,10)	12 (41,40)	3 (8,30)	0,002

Kod tih 15 bolesnika 60 puta je došlo do pojave malignih poremećaja ritma i to 57 u ICD grupi i tri u kontrolnoj.

Tabela 14: Broj događaja VT u našoj studiji

Ukupan broj VT događaja	Broj VT u ICD grupi	Broj VT u kontrolnoj grupi
n	n	n
60	57	3



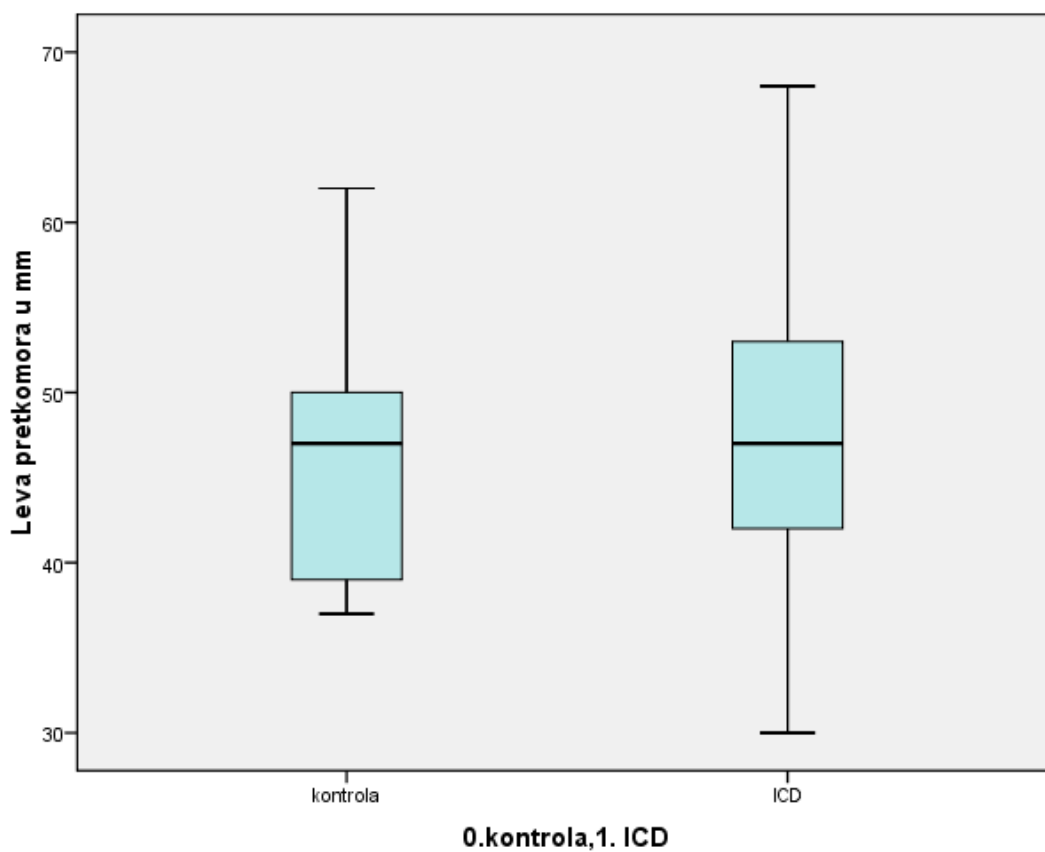
Grafikon 9: VT po grupama za ceo period praćenja.

4.3. Veličine levog srca u periodu praćenja

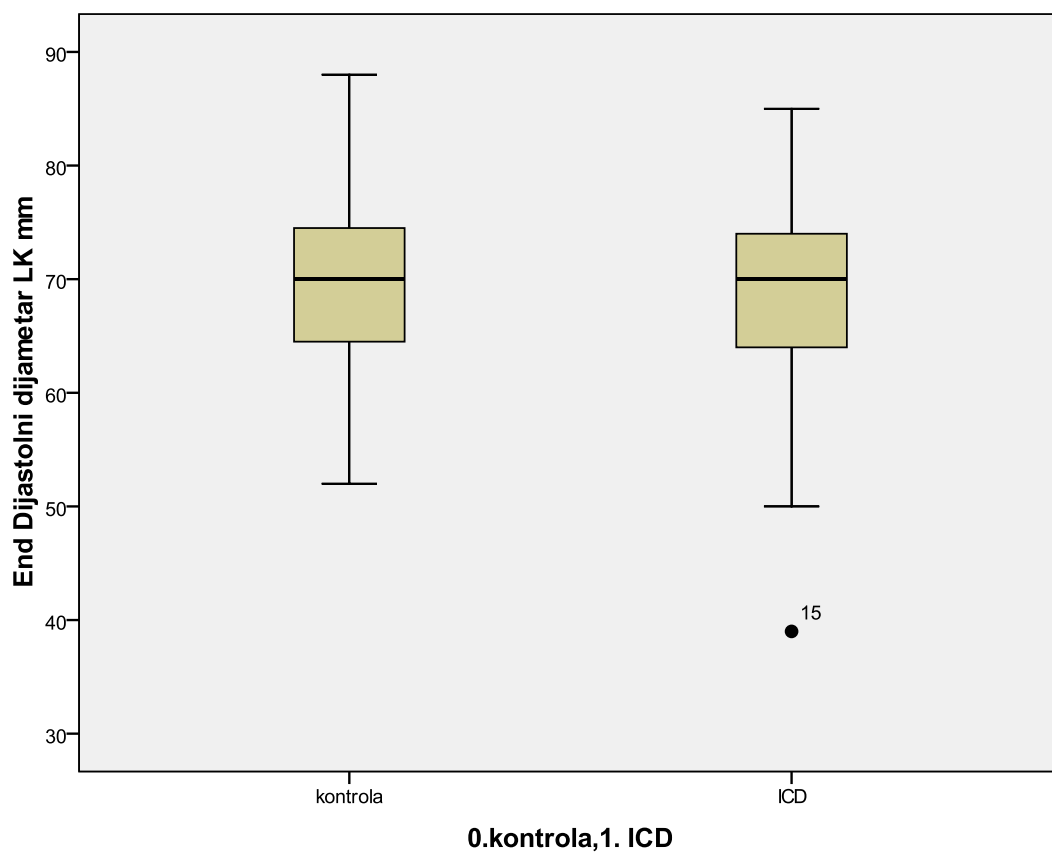
Prosečna vrednost LP je bila $46,22 \pm 7,68$ mm, leve komore u dijastoli (EDD) $68,95 \pm 8,26$ mm, leve komore u sistoli (ESD) $55,12 \pm 9,79$ mm. Nije bilo razlike u veličini LP, kao ni u veličini EDD i ESD vrednosti između grupa.

Tabela 15: Veličine leve pretkomore, End dijastolnog dijametra i End sistolnog dijametra leve komore.

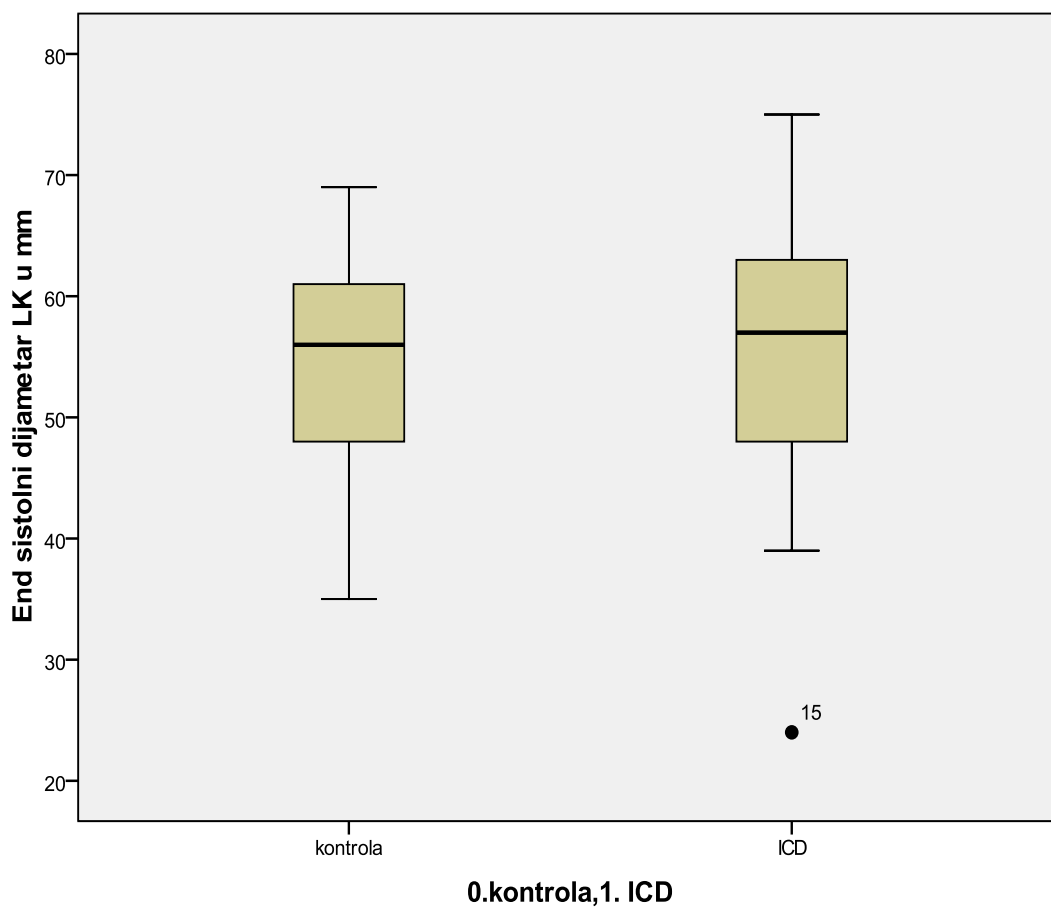
	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Kontrolna grupa n=36	p vrednost
LPK (SD)	46,22±7,68	47,41±8,98	45,23±6,38	0,26
EDD (SD)	68,95±8,26	68,48 ±9,53	69,33 ±7,19	0,68
ESD (SD)	55,12±9,79	55,90± 11,55	54,50 ±8,22	0,57



Grafikon 10: Veličine leve pretkomore



Grafikon 11: Vrednost End-dijastolnog volumena LV u ICD grupi i kontrolnoj grupi.



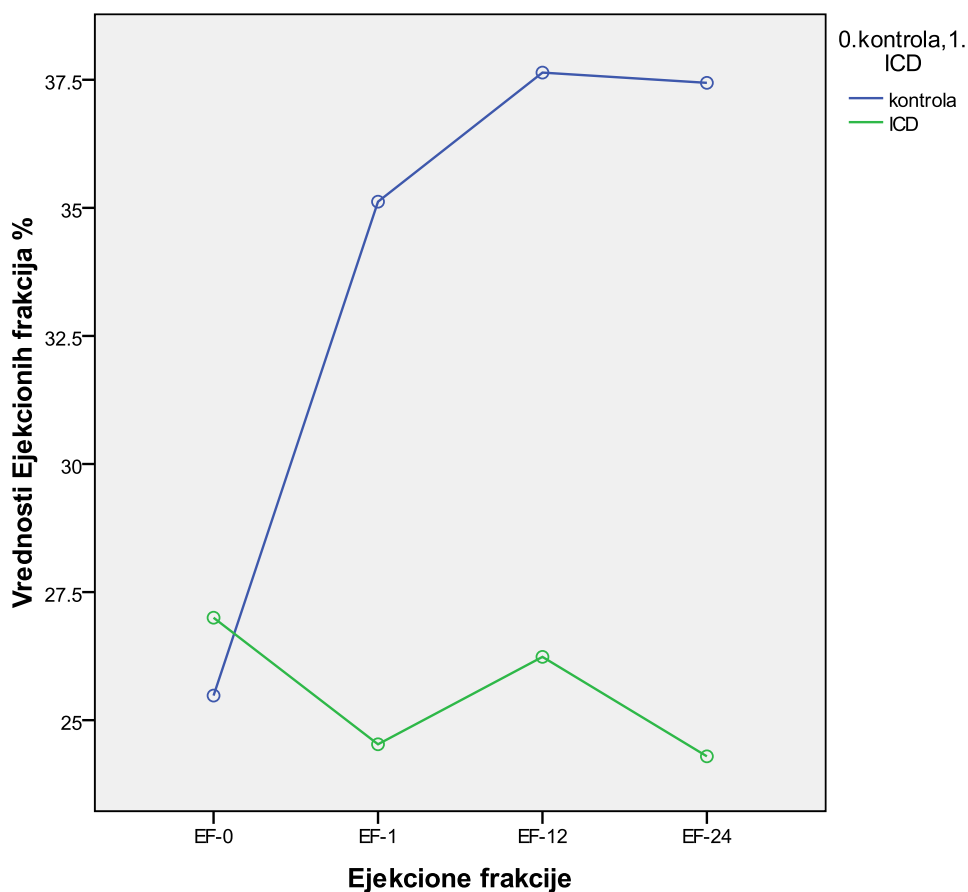
Grafikon 12: Vrednost End-sistolnog volumena u ICD grupi i kontrolnoj grupi.

4.4 Vrednosti ejekcionih frakcija za vreme perioda praćenja

U vrednostima EF-a ($27,00 \pm 5,97$) između grupa na početku studije nije bilo statistički značajne razlike. Postoperativno, nakon 12 meseci i na poslednjoj kontroli u praćenju, vrednost EF je bila viša u kontrolnoj grupi u poređenju sa grupom kojoj je implantiran ICD. Između posmatranih grupa je postojala statistički značajna razlika na svim nivoima merenja u postoperativnom periodu ($p=0,001$).

Tabela 16: Vrednosti EF pri različitim merenjima - između grupa

	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Kontrolna grupa n=36	p vrednost
EF preoperativno (SD)	27,00±5,97	28,34±6,04	25,92±5,78	0,10
EF1	31,11±8,37	26,83±7,67	34,56±7,31	0,001
EF12	32,79±9,43	28,15±7,74	36,37±9,13	0,001
EF24	32,12±10,51	24,29±7,69	37,44±8,73	0,001



Grafikon 13: Vrednosti EF u period praćenja.

Tabela 17: Minimalne i maksimalne vrednosti EF

	Ukupno N=65		ICD grupa n=29		Kontrolna grupa n=36	
	MIN.	MAX.	MIN.	MAX.	MIN.	MAX.
EF ₀	15	35	20	35	15	35
EF ₁	10	50	10	41	18	50
EF ₁₂	12	56	12	40	18	56
EF ₂₄	12	50	12	40	15	50

Kada se preoperativna vrednost EF u kontrolnoj grupi upoređi sa merenjima koja su napravljena na kontrolnim pregledima, beleži se statistički značajan porast u vrednostima postoperativno izmerenih EF. Međutim kada se uporede vrednost EF dobijena posle operacije sa kasnije na kontrolama izmerenim EF, postoji razlika ali ona nije statistički značajna. (Tabela: 16)

Tabela 18: Poređenje promena različitih merenja EF unutar Kontrolne grupe.

	Srednja vrednost	SD	95% CI	t test	df	p
EF ₀ -EF ₁	-8,64	7,26	(-11,09)-(-6,18)	-7,14	35	0,001
EF ₀ -EF ₁₂	-10,57	9,86	(-13,96)-(-7,18)	-6,34	34	0,001
EF ₀ -EF ₂₄	-11,96	10,28	(-16,20)-(-7,72)	-5,82	24	0,001
EF ₁ -EF ₁₂	-1,97	6,90	(-4,34)-(0,39)	-1,69	34	0,10
EF ₁ -EF ₂₄	-2,32	7,02	(-5,22)-(0,58)	-1,65	24	0,12
EF ₁₂ -EF ₂₄	0,20	4,63	(-1,71)-(2,11)	0,21	24	0,83

Poređenje vrednosti EF u grupi bolesnika sa implantiranim ICD-em, pri različitim merenjima pokazuje da je bilo promena u vrednosti EF, ali da te promene nisu statistički značajne.

Tabela 19: Poređenje promena različitih merenja EF unutar ICD grupe.

	Srednja vrednost	SD	95%CI	t test	df	P
EF0-EF1	1,52	7,85	(-1,47)-(4,50)	1,04	28	0,31
EF0-EF12	-0,04	7,60	(-3,04)-(2,97)	-0,02	26	0,98
EF0-EF24	2,71	9,33	(-2,09)-(7,50)	1,19	16	0,25
EF1-EF12	-1,41	4,50	(-3,19)-(0,37)	-1,62	26	0,12
EF1-EF24	0,23	4,58	(-2,12)-(2,59)	0,21	16	0,83
EF12-EF24	1,94	4,81	(-0,53)-(4,42)	1,66	16	0,12

4.5. Revaskularizacija miokarda

U tabeli 18 može se videti da je kod 37 bolesnika implantiran 1-2 grafta pri revaskularizaciji miokarda, od čega kod 18 u ICD grupi i kod 19 u kontrolnoj. Veći broj graftova, 3-4 je implantirano kod 28 bolesnika u obe grupe, od kojih kod 11 u ICD grupi bolesnika i 17 u kontrolnoj. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u broju graftova koji su im implantirani za revaskularizaciju miokarda (0,62).

Tabela 20: Prikaz broja graftova kod bolesnika

	BROJ GRAFTOVA KOD BOLESNIKA				p vrednost
	1 graft n, (%)	2grafta n, (%)	3grafta n, (%)	4 grafta n, (%)	
Ukupno N=65	17 (26,2)	20 (30,8)	21 (32,3)	7 (10,8)	0,62
ICD grupa n=29	7 (24,1)	11 (37,9)	9 (31,0)	2 (6,9)	
Kontrolna grupa n=36	10 (27,8)	9 (25,0)	12 (33,3)	5 (13,9)	

Bolesnici su prosečno dobijali po $2,28 \pm 0,98$ graftova za vreme revaskularizacije miokarda, što posmatrajući između grupa, nije bilo statističke značajnosti (0,61).

Tabela 21: Broj graftova po grupama

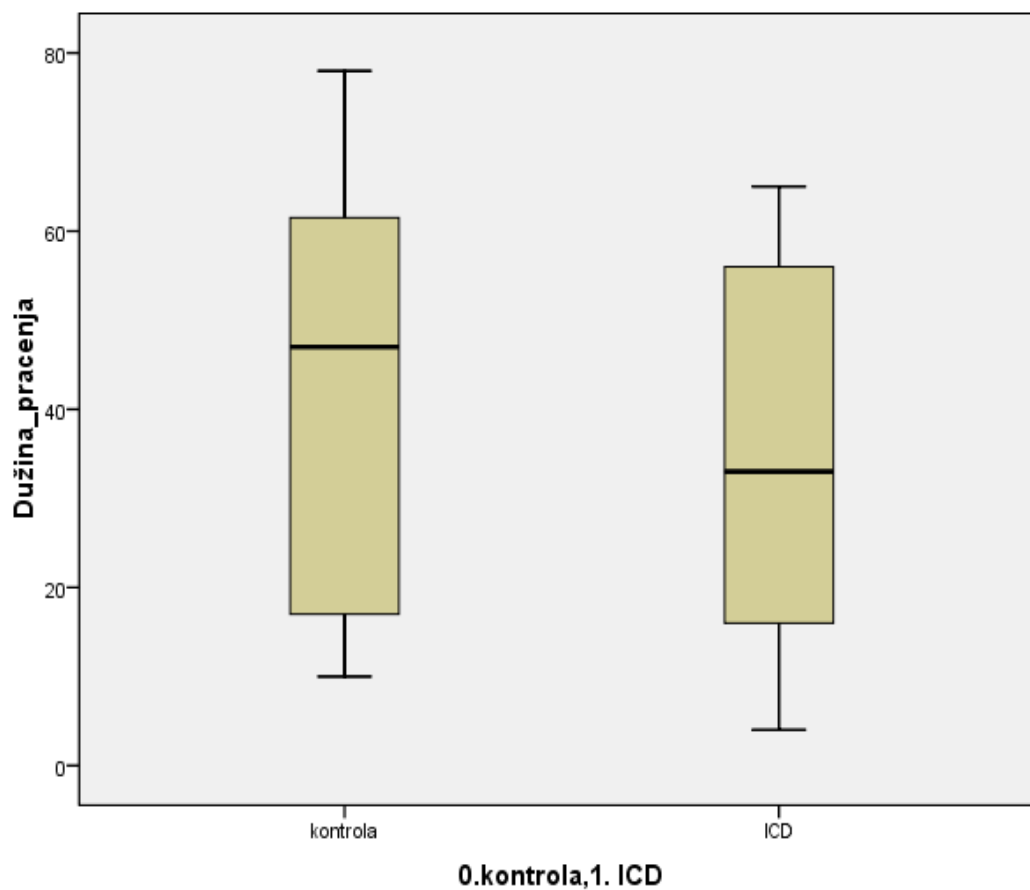
	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Kontrolna grupa n=36	p vrednost
Broj graftova, SD	$2,28 \pm 0,98$	$2,21 \pm 0,90$	$2,23 \pm 1,04$	0,61

4.6. Dužina praćenja

Ukupna dužina praćenja je bila $39,35 \pm 21,37$.

Tabela 22: Dužina praćenja

	Ukupno (N=65)	ICD grupa (n=29)	Kontrolna grupa (n=36)	p vrednost
Dužina praćenja (meseći)	$39,35 \pm 21,37$	$35,79 \pm 19,94$	$42,22 \pm 22,31$	0,23



Grafikon 14: Dužina praćenja po grupama

4.7. Preživljavanje posle CABG-a između grupe sa ICD-om i bez ICD-a

4.7.1. Ukupno preživljavanje – bez obzira na uzrok

U periodu praćenja od 12 meseci ukupna smrtnost je bila 4,6%, bez statističke značajnosti između grupa ($p=0,43$).

Tabela 23: Smrtni ishod na 12. meseci

	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Kontrolna grupa n=36	p vrednost
Smrtnost na 12. meseci n, (%)	3 (4,60)	2 (6,90)	1 (2,80)	0,43

Prosečan period praćenja bolesnika u studiji je bio $39,35 \pm 21,37$ meseci i ukupna smrtnost u tom periodu je bila 15,4%, dok je u grupi sa implantiranim ICD-om bila 20,7%, a u kontrolnoj grupi na medikamentoznoj terapiji 11,1%. Nije dokazana statistička značajnost između grupa ($p=0,29$).

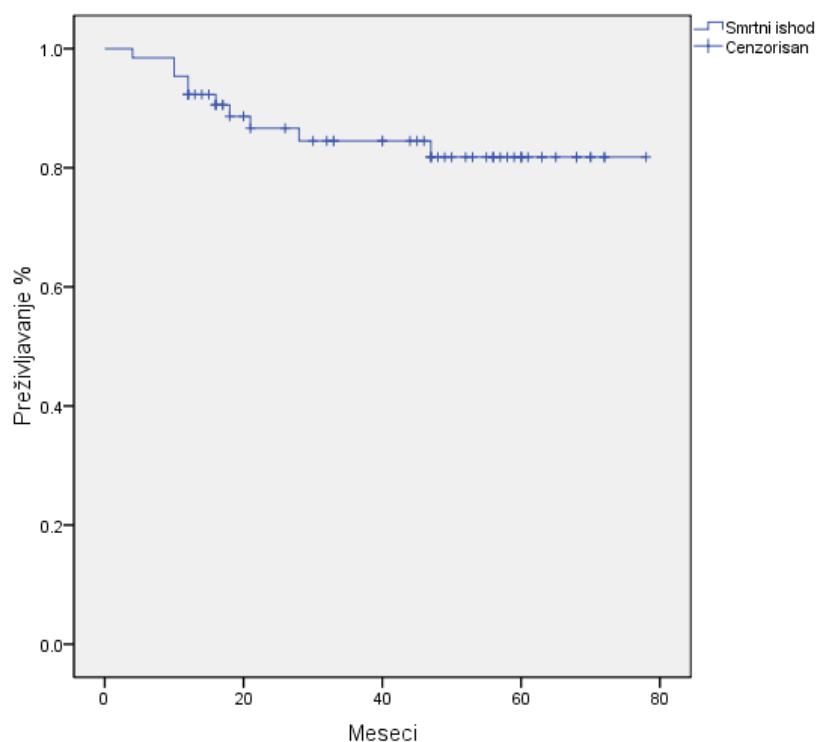
Tabela 24: Mortalitet na kraju praćenja

	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Kontrolna grupa n=36	p vrednost
Smrtnost na kraju praćenja n, (%)	10 (15,40)	6 (20,70)	4 (11,10)	0,29

U toku celokupnog praćenja umrlo je 10 bolesnika. Prvi smrtni ishod se dogodio u četvrtom mesecu praćenja, a poslednji smrtni ishod je bio 44. meseca praćenja. Preživljavajne nakon celokupnog perioda praćenja u našoj populaciji je bilo 81,8% i između grupe sa ICD-om i bez ICD-a nije bilo statističke znacajnosti ni u jednom momentu ukupnog perioda praćenja (0,27).

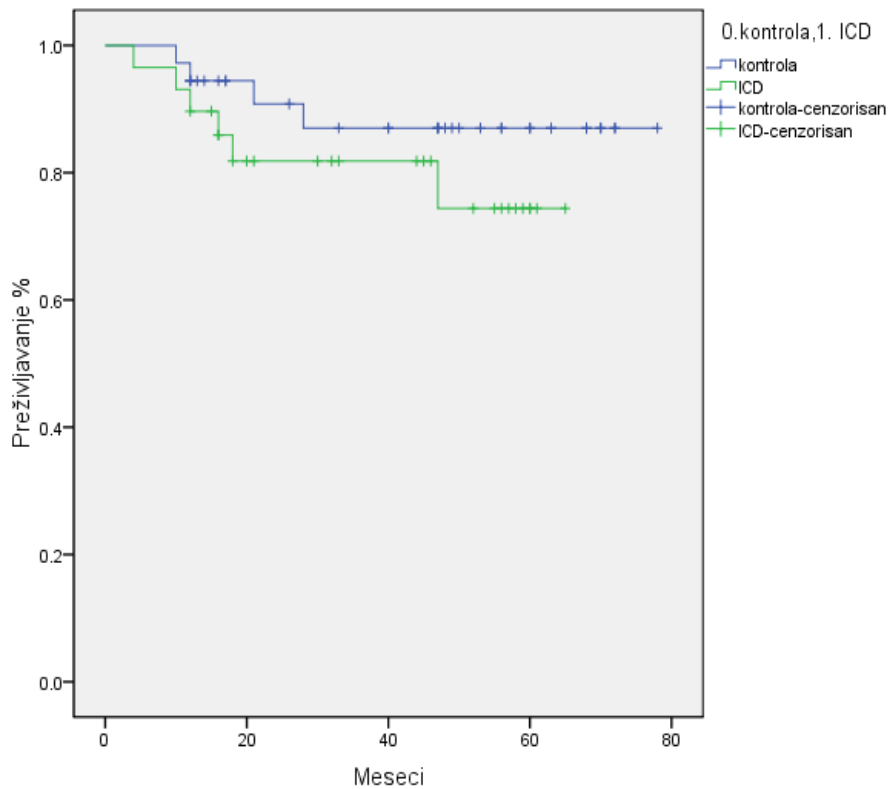
Tabela 25: Preživljavanje ukupno, posle 1 godine, 2 godine, 3 godine,

	Jednogodišnje (%)	Dvogodišnje (%)	Trogodišnje (%)	Do kraja praćenja (%)	p vrednost
Ukupno	92,3	86,6	84,5	81,8	/
ICD grupa	89,7	81,8	74,4	74,4	0,27
Kontrolna grupa	94,4	90,8	87	87	



Grafikon 15: Kaplan Meierova kriva preživljavanja ispitivane populacije za period praćenja.

Za ukupni period praćenja u ICD grupi je umrlo 6 (20,70%)bolesnika, a u kontrolnoj grupi 4 (11,10%). Kaplan Meierove krive ne pokazuju razlike u preživljavanju (Log Rank $p=0,27$).



Grafikon 16: Kaplan Meier kriva preživljavanja po grupama za ukupni period praćenja.

4.7.2. Preživljavanje ispitanika po grupama gde je smrt bila posledica srčanog uzroka

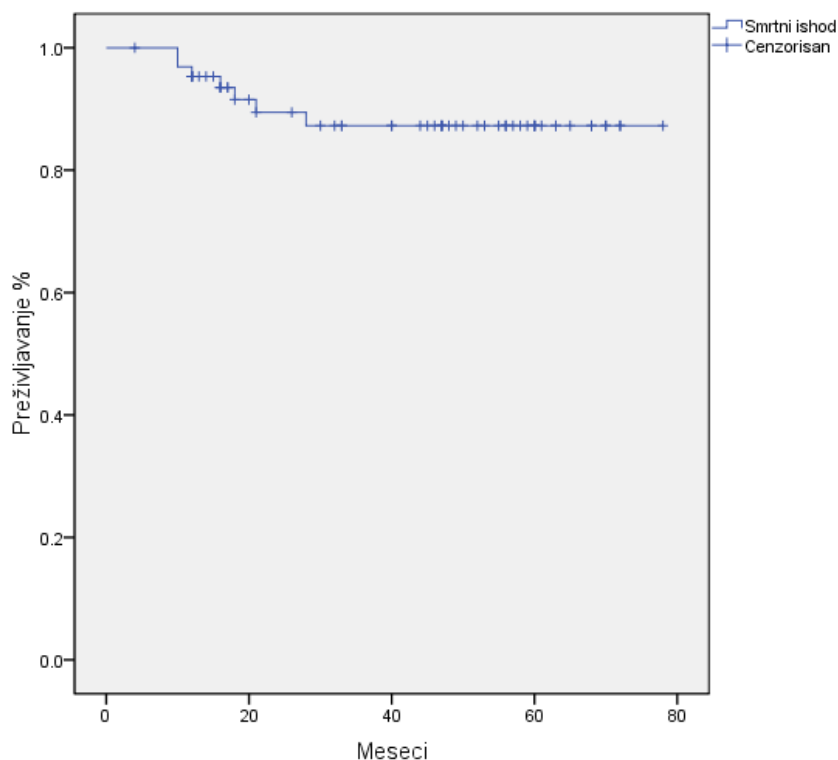
Na kraju ukupnog perioda praćenja od srčanog uzroka umrlo je 7/65 (10,80%)bolesnika. Ni ovde nije bilo statistički značajne razlike u smrtnosti između

grupa ($p=0,92$). U ICD grupi umrlo je 3/29 (10,30%), dok je u kontrolnoj grupi umrlo 4/36 (11,10%) bolesnika.

Tabela 26: Mortalitet usled srčanih uzroka u toku ukupnog perioda praćenja

	Ukupno N=65	ICD grupa n=29	Kon.grupa n=36	p vrednost
Smrtnost zbog srčanih razloga n, (%)	7 (10,80)	3 (10,30)	4 (11,10)	0,92

Od ukupno 10 (15,40%) smrtnih ishoda u našoj studiji, 7 je bilo od srčanog uzroka. Prvi smrtni ishod od srca se desio u 10.mesecu praćenja, dok je poslednji bio 28.meseca praćenja.

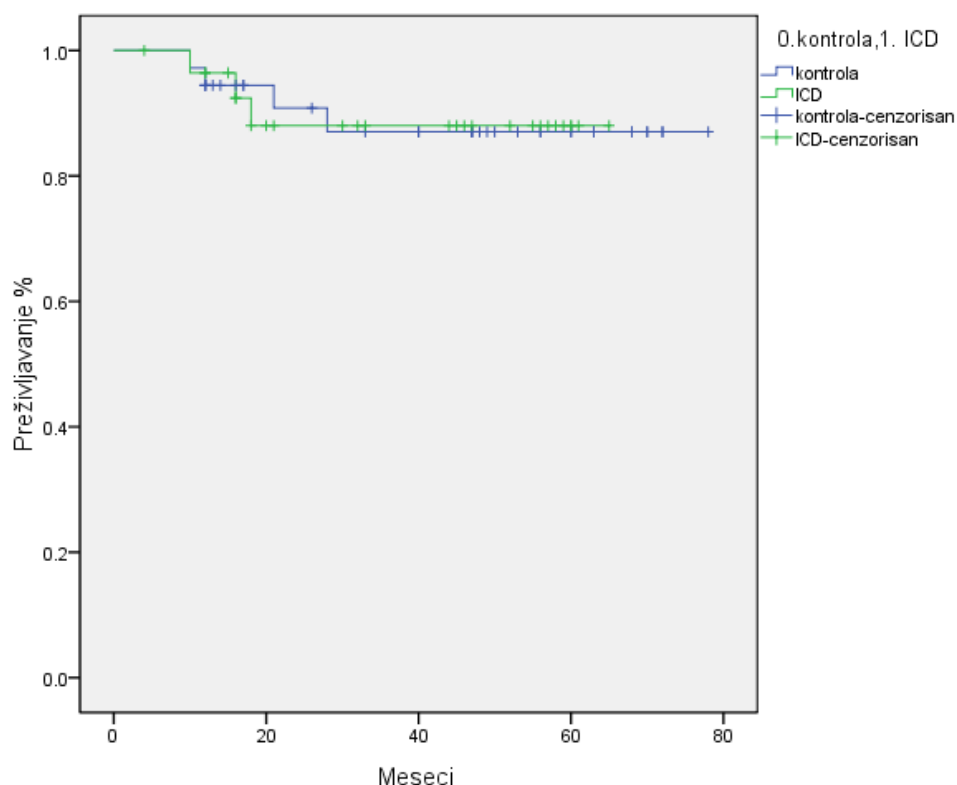


Grafikon 17: Kaplan Meier kriva preživljavanja ispitivane populacije za period praćenja gde uzrok smrti bila srčana smrt.

Za ukupni period praćenja u ICD grupi je 3 (10,30%) bolesnika umrlo od srčanog uzroka, a u kontrolnoj grupi 4 (11,10%). U ICD grupi preživljavanja od srčanog uzroka je bilo 88%, dok u kontrolnoj grupi je bilo 87%. Kaplan Meier krive ne pokazuju razlike u preživljavanju (Log Rank $p=0,98$).

Tabela 27: Preživljavanje u slučaju gde je smrt bila srčanog uzroka.

	Jednogodišnje (%)	Dvogodišnje (%)	Trogodišnje (%)	Do kraja praćenja (%)	
Ukupno	95,3	89,4	87,3	87,3	P vrednost
ICD grupa	96,4	88,0	88,0	88,0	0,98
Kon. grupa	94,4	90,8	87	87	



Grafikon 18: Preživljavanje ispitanika po grupama gde je smrt bila posledica srčanog uzroka.

4.8. Kvalitet života

Nije bilo razlike u kvalitetu života nakon 12.meseci od CABG-a između grupe sa ICD-om i kontrolnoj grupi.

Tabela 28: Vrednosti Minesota skora u ispitivanoj populaciji

Kvalitet života	Ukupno N=62	ICD grupa n=27	Kon.grupa n=35	p vrednost
Minesota Ukupan (SD)	24,48±23,87	25,17±21,69	24,00±25,72	0,57
Mentalna komp (SD)	7,90±9,25	7,93±7,70	7,89±10,40	0,26
Fizička komp (SD)	16,58±15,48	17,19±14,79	16,11±16,19	0,65

4.9. Logistička regresiona analiza kliničkih parametara

Univarijantnom logističkom regresionom analizom kao prediktori razlika između ICD grupe i kontrolne grupe izdvojili su se amiodaron, broj pacijenata kod kojih se javila NSVT, SVES na preoperativnom zapisu Holter monitoringa, vrednosti EF izmerenih postoperativno, na 12 i 24 meseca. Kada su ti parametri ubačeni u multivarijantnu logističku regresionu analizu nijedna od tih varijabli se nije izdvojila kao prediktor razlike između grupa.

Tabela 29: Univarijantna i multivarijantna LOGISTIČKA REGRESIJA

HTA	0.79	0.10-6.01	0.82					
HLP	0.80	0.05-13.36	0.88					
HOBP	0.26	0.06-1.05	0.06					
HBI	1.04	0.28-3.83	0.95					
CVI	1.28	0.29-5.63	0.74					
IVM	0.39	0.03-4.48	0.45					
LPK	1.04	0.97-1.11	0.26					
EDD	0.99	0.93-1.05	0.68					
ESD	1,01	0,96-1.07	0,56					
Broj graftova	0,87	0,53-1,45	0,60					
Amiodaron	4.94	1.71-14.22	0.003	3.42	0.49-23.96			0.21
VES ₀	1.38	0.46-4.2	0.57					
NSVT ₀	5.03	1.52-16.64	0.01	3.80	0.48-30.26			0.21
SVES ₀	0.14	0.04-0.56	0.005	0.21	0.02-1.76			0.15
Arr.Abs ₀	1.30	0.37-4.58	0.68					
LBBB ₀	0.73	0.21-2.53	0.62					
QRS dužina	1.02	0.99-1.04	0.15					
EF ₁	0.86	0.79-0.94	0.001	0.82	0.64-1.05			0.15
EF ₁₂	0.89	0.83-0.95	0.002	1.004	0.74-1.36			0.98
EF ₂₄	0.84	0.77-0.93	0.001	0.96	0.76-1.22			0.75
EXLET	2.59	0.22-30.11	0.45					
EXITUS	2.08	0.53-8.24	0.29					
EXsrce	0.92	0.18-4.49	0.92					
UK.Minesota	1.002	0.98-1.02	0.85					
Mentalni skor	1.00	0.94-1.06	0.98					
Fizički skor	1.005	0.97-1.04	0.78					

5. DISKUSIJA

Naprasna srčana smrt, kao jedan od najčešćih uzroka smrti, koja je u polovini slučajeva izazvana malignim poremećajima ritma i dalje je u žiži ispitivanja najefikasnije prevencije nastanka ventrikularne fibrilacije i ventrikularne tahikardije koja može alterirati u ventrikularnu fibrilaciju.

Predmet naše studije bio je da proverimo rezultate CABG-Patch studije, s obzirom da ona nije pokazala povećanje preživljavanja profilaktičkom implantacijom ICD-a pri elektivnoj revaskularizaciji miokarda.

U svetlu studija koje su rađene posle CABG-Patch studije, SCD-HeFT i MADIT II moguća su nova očekivanja.

5.1. Demografski i klinički parametri ispitivane populacije

Naša studija je pratila 65 bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom, $EF \leq 35\%$ i hirurškom revaskularizacijom miokarda najmanje mesec dana pre uključivanja u studiju. Bolesnici su po uključivanju u studiju podeljeni u dve grupe. Za razliku od CABG-Patch studije, koja je bolesnicima na operaciji implantirala epikardno ICD elektrodu, mi smo im implantirali transvenski u periodu od mesec do tri po operaciji.

Muški pol je bio zastupljeniji u studiji sa 95,38%, prosečne dobi $58,06 \pm 7,04$ godina, što je slično kao u CABG-Patch (84,33%) studiji.⁽⁷³⁾

U ispitivanoj populaciji CABG-Patch studije žene su činile svega 16% populacije. To su jedino objasnili činjenicom da je možda CABG manje korišćen kod žena. Studija je reprezentativna po broju žena koje se upućuju na CABG operaciju. Zbog toga nije bilo moguće izvoditi zaključke o ishodu CABG operacije kod žena.

Kako je kod nas predominantan muški pol ne možemo izvlačiti zaključke što se tiče polova u smislu boljeg preživljavanja kod jednog od njih, kao što DEFINITE studija⁽⁷⁶⁾ navodi. U njoj su praćeni bolesnici sa neishemijskom kardiomiopatijom. Pokazali su da je ICD doprineo smanjenju rizika od smrti kod muškog pola.

U Srbiji je po podacima iz 2009. godine uzrok smrti od koronarne bolesti bio kod muškaraca 54,8%, kod žena 45,2%.⁽²⁾

Od pridruženih bolesti u našoj studiji, izdvojili su se hipertenzija i hiperlipoproteinemija sa više od 90%. U CABG-Patch studiji⁽⁷³⁾ 55% bolesnika je imalo hipertenziju, a 54% hiperlipoproteinemiju. Razlika u učestalosti pridruženih bolesti u našoj studiji u odnosu na druge studije može se objasniti što naši bolesnici, verovatno, imaju hipertenziju i hiperlipoproteinemiju u većem postotku u odnosu na druge. Ove bolesti i jesu jedan od uzroka nastanka ateroskleroze i koronarne bolesti, kao i njihove dalje progresije i posle hirurške revaskularizacije miokarda. Po podacima iz Evropskih registara Srbija se nalazi, posle Rusije, na drugom mestu u Evropi po zastupljenosti koronarne bolesti.⁽⁹⁴⁾

Jedan od zaključaka SCD-HeFT studije je da povećanje broja komorbiditeta je povezano sa povećanjem smrtnosti i samim tim umanjuje stvarnu korist od ICD-a.^(50,81)

Preko 95% bolesnika imalo je mitralnu regurgitaciju na ehokardiografskom nalazu preoperativno. Statistička značajnosti između grupa nije dokazana. Postojanje mitralne insuficijencije kod ovih bolesnika nije posledica strukturnog oštećenja valvularnog aparata, već dilatativne ishemijske kardiomiopatije. Leva pretkomora im je takođe bila uvećana ($46,22 \pm 7,68$). Između posmatranih grupa ni tu nije bilo statističke značajnosti ($p=0,26$).

Posmatrajući demografske podatke, pridružene bolesti i osnove laboratorijske rezultate grupe su bile homogene.

U našoj studiji preoperativno svi bolesnici u ICD grupi su bili na beta

blokatorima, ACE inhibitorima i diureticima, a u kontrolnoj grupi na beta blokatorima i diureticima su bili u 97,2%, a na ACE inhibitorima u 94,4% bolesnika. Nije dokazana statistička značajnost između grupa.

U CABG-Patch studiji 29% bolesnika bilo je na terapiji beta blokatorima, 53% na ACE inhibitorima i 48,5% na diuretskoj terapiji, što je manje u odnosu na našu studiju.⁽⁹⁵⁾

U slučaju terapije amiodaronom 65,5% naših bolesnika je bilo u ICD grupi, a 27,8% iz kontrolnoj grupi, gde i postoji statistički značajna razlika između grupa ($p=0,03$). Po našim protokolima, amiodaron profilaktički primaju bolesnici posle aortokoronarnog bajpasa, kao prevenciju aritmije apsolute, koja se kod tih bolesnika javlja i do 65%, ukoliko nemaju kontraindikacija. Multivarijantna logistička regresiona analiza nije pokazala amiodaron kao prediktor razlika među grupama.

U ne-bajpas studijama se navodi da se smanjenje smrtnosti od aritmija može objasniti terapijom ACE inhibitorima i beta blokatorima. U MADIT II studiji je 70% bolesnika bilo na terapiji ACE inhibitorima i beta blokatorima. Amiodaron nije korišćen u DEFINITE studiji, jer su predhodne studije dokazale da amiodaron malo smanjuje smrtnost, a nasuprot tome da terapija beta blokatorima utiče na bolje preživljavanje. Postojala je mogućnost da amiodaron ograniči titraciju beta blokatora, pa ga i zato nisu davali.⁽⁷⁶⁾

Medikamentozna terapija kojom su lečeni svi pacijenti u našoj studiji je u skladu sa najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa i Evropskog udruženja kardiotorakalnih hirurga o revaskularizaciji miokarda iz 2010.godine⁽²⁸⁾ i te modifikovane preporuke podrazumevaju:

1. dugoročnu upotrebu ACE inhibitora kod svih bolesnika $LVEF \leq 40\%$, posle revaskularizacije miokarda, koji imaju i hipertenziju, dijabetes melitus ili hroničnu bubrežnu insuficijenciju, a za njihovu primenu nema kontraindikacija kod tih bolesnika,

2. kontinuiranu terapiju beta blokatorima posle akutnog infarkta miokarda ili akutnog koronarnog sindroma ili disfunkcije leve komore, ako za to nema kontraindikacija i

3. upotrebu visokih doza antilipemika, bez obzira na nivo holesterola u krvi, ukoliko nema kontraindikacija.⁽²⁸⁾

Prosečna vrednost ulazne EF je bila $27,00 \pm 5,97$ i nije bilo značajne razlike u njenoj vrednosti između posmatranih grupa. Slična vrednost EF bila je i u CABG-Patch studiji (27 ± 6).⁽⁷³⁾ Mesec dana posle hirurške procedure, u našem ispitivanju, već postoji porast u vrednosti EF ($31,11 \pm 8,37$) u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Poređenjem ispitivanih grupa praćenja postoji statistički značajna razlika u korist kontrolne grupe u porastu EF ($p=0,001$).

Oporavku leve komore doprinosi samo revaskularizacija miokarda⁽²⁸⁾, što bi i objasnilo porast EF čiji se rast nastavlja do godinu dana, a onda dolazi do blagog pada, ali se i dalje održava na većim vrednostima od početne. Između posmatranih grupa i dalje postoji statistički značajna razlika ($p=0,001$) u korist kontrolne grupe. Preoperativno određivanje vijabilnosti miokarda bi moglo objasniti ovu razliku, ali u ovoj studiji to nije bio inkluzioni kriterijum. Statistički smo ispitivali i da li implantirani broj graftova (arterijskih i venskih) utiče na ovu razliku. Bolesnici u obe grupe su dobili sličan broj graftova: ICD grupa $2,21 \pm 0,90$, a kontrolna $2,23 \pm 1,04$, što nije imalo statističku značajnost ($p=0,61$).

S obzirom na dobijene razlike u vrednostima EF između grupa, rađena je multivarijantna logistička regresiona analiza. Nije se pokazalo da je EF prediktor razlike između ispitivanih grupa.

Tabela 30: Poređenje dve studije

	CABG-Patch	NAŠA studija
Period praćenja (meseći)	32±16	39,35±21,37
CABG	100	100
EF (%)	27±6	26.10±5.95
β-blokatori (%)	30	98,5
Amiodaron (%)	54	44,6
Smrtni ishod (%)	27/24	20,7/11,1
Smrtni ishod 24.mesec (%)	18	12,31
Minesota skor	NSZ	NSZ
DC lažni	DA	NE

5.2. Analiza preživljavanja ispitivane populacije

Primarni cilj ove studije bio je analizirati smrtnost na 12 meseci i analizirati preživljavanje nakon ukupnog perioda praćenja između grupe bolesnika sa implantiranim ICD-om i kontrolne grupe na medikamentoznoj terapiji malignih ventrikularnih poremećaja ritma koji mogu dovesti do NSS.

Nakon 12 meseci trajanja naše studije bila su tri smrtna ishoda od kojih u ICD grupi dva, a u kontrolnoj jedan ($p=0,43$). Nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju ($p=0,27$) između grupe sa implantiranim ICD-om i kontrolne grupe. Kaplan-Meier krive preživljavanja za obe grupe iz studije, na dvanaestomesečnom nivou, nisu pokazale povezanost preživljavanja sa implantacijom ICD-a u cilju primarne prevencije NSS posle CABG operacije.

U CABG-Patch studiji⁽⁷³⁾ primarne prevencije NSS, u koju su, kao i kod nas, uključeni bolesnici kojima je urađena hirurška revaskularizacija miokarda i sa $EF \leq 36\%$,

takođe nije dokazana povezanost preživljavanja sa implantacijom ICD-a na osnovu kumulativnih krivi preživljavanja. Razlika je bila, u odnosu na našu studiju, što su oni intraoperativno implantirali ICD bolesnicima epikardno „patch“ elektrodu, a mi najmanje mesec dana po revaskularizaciji miokarda elektrodu transvenoznim putem, endokardno. U njihovoj studiji je već na mesec dana bilo 44 smrti, od čega 24 (54,54%) u ICD grupi, što, poredeći grupe nije bilo statističke značajnosti. S obzirom da su implantirali ICD za vreme operacije, ovo bi se moglo uvrstiti u perioperativni mortalitet koji za uzrok smrti može imati stanja na koja ICD i ne može preventivno da utiče. Iz tog razloga smo u našoj studiji najmanje mesec dana po operaciji bolesnicima implantirali ICD transvenozno.

U prvih mesec dana u našoj studiji nije bilo smrtnih ishoda. Prvi smrtni ishod kod nas bio je u ICD grupi nakon 4 meseca od intervencije i to usled moždanog insulta.

Prosečna dužina praćenja u našoj studiji je bila $39,35 \pm 21,37$ meseci i u tom periodu nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju između grupa ($p=0,23$). Ukupna smrtnost na kraju studije je bila 15,40%.

U toku celokupnog praćenja u našoj studiji je umrlo 10 bolesnika. Prvi smrtni ishod se dogodio u četvrtom mesecu praćenja, a poslednji smrtni ishod je bio 44. meseca praćenja. Preživljavajne nakon celokupnog perioda praćenja u našoj populaciji je bilo 81,8% i između grupe sa ICD-om i bez ICD-a nije bilo statističke značajnosti ni u jednom momentu ukupnog perioda praćenja (0,27). Kaplan Meierove kumulativne krive preživljavanja ne pokazuju razlike u preživljavanjima između grupa.

Nakon perioda praćenja od 48 (32 ± 16) meseci u CABG-Patch studiji⁽⁷³⁾, smrtnih ishoda je bilo 27% u ICD grupi, prema 24% u kontrolnoj grupi, što statistički nije bilo signifikantno. Kumulativna kriva preživljavanja u CABG-Patch studiji je pokazala da nije bilo koristi od implantacije ICD-a na duži period praćenja, a Cox regresionom analizom kojom je poređen rizik od smrti u jedinici vremena između dve grupa, dobijen je $HR=1,03$ (95% CI 0,75-1,41) što pokazuje da je verovatnoća da se javi neželjeni efekat toliko puta veća no u drugoj grupi. Odnosno, 3% je veća mogućnost da se javi

smrtni ishod u ICD grupi. Iako je to jedina studija koja nije dokazala benefit u preživljavanju sa implantiranim ICD-om, ona je na dvadesetčetvoromesečnom periodu praćenja imala najmanji ukupni mortalitet od 18% u odnosu na druge studije. U MADIT studiji je u istom periodu praćenja bilo 32%, a u AVID studiji 24% smrtna ishoda, a u našoj studiji 12,31%. Iako je ukupni mortalitet bio smanjen u CABG-Patch studiji, MADIT II i AVID studije su, nasuprot njoj, pokazale da je preživljavanje veće u grupi bolesnika sa implantiranim ICD-om. Objašnjenje za to su našli u razlici među bolesnicima pri uključivanju u studije i primenjivanoj medikamentoznoj terapiji u periodu praćenja. Razlika je bila u inkluzionim kriterijumima, odnosno, indikatorima aritmija za uključivanje u studije. Za AVID studiju to su bile spontane sustain VT, za MADIT studiju, inducibilne "sustained" VT koje se nisu medikamentozno mogle konvertovati, a za CABG-Patch studiju, patološki EKG (Signal-averaged electrocardiogram – SAECG u cilju identifikacije kasnih potencijala, što predstavlja rizik za pojavu „sustained“ VT, ali ne i VF). U ovom ispitivanju su zaključili da su spontane i inducibilne „sustained“ ventrikularne tahikardije bolji markeri visokog rizika NSS usled malignih poremećaja ritma, pa samim tim je i bolja indikacija za implantaciju ICD-a u cilju prevencije istih.^(73,96)

DiMarko je analizirao bolesnike iz CABG-Patch, MADIT i AVID studija, njihove inkluzione faktore, EF i stepen ishemijske bolesti. Zaključio je da su bolesnici imali bolju prognozu, na duži period praćenja, samo ako im je učinjena hirurška revaskularizacija miokarda, bez obzira koji su markeri mogućih malignih poremećaja ritma korišćeni. Ako se akutna ishemija smatra primarnim okidačem za NSS, adekvatno lečenje ishemije pre uključivanja u studiju bi trebalo da umanja odnos aritmijskih smrti prema ostalim smrtima (srčano popuštanje ili drugi vaskularni uzrok). Dodatna mogućnost je da je CABG hirurgija demaskirala grupu sa latentnom VT za vreme akutne hirurške faze studije. Adekvatno lečenje i nadgledanje ovih visoko rizičnih bolesnika u toku rane postoperativne faze, smanjilo bi mogućnost ICD-ja da pokaže svoj profilaktički efekat u ukupnoj ispitivanoj populaciji.⁽⁹⁷⁾

Naši inkluzioni kriterijumi nisu uključivali elektrofiziološko utvrđivanje markera visokog rizika NSS usled malignih poremećaja ritma. U našu studiju su uključivani

pacijenti koji nisu prethodno imali epizode ventrikularnih poremećaja ritma koji su morali biti tretirani defibrilacionim šokom.

Prvi smrtni ishod od srčanog uzroka u studiji se dogodio 10. meseca praćenja, po jedan u obe ispitivane grupe.

Za klasifikaciju smrti CABG-Patch studija je koristila Hinkle-Thaler sistem kao i ne-bajpas MADIT II studija. Po kojoj je suspektna aritmijska srčana smrt zasnovana na iznenadnoj, neočekovanoj smrti sa ili bez predhodećih simptoma. (EKG dokaz terminalne aritmije nije bio zabeležen.) U MADIT II studiji autori su ovu kategoriju proširili sa pacijentima koji su umrli iznenada i neočekivano u roku od 1h od nastanka srčanih simptoma u odsustvu progresivne srčane insuficijencije, pacijentima koji su umrli iznenada u toku sna i pacijentima koji su umrli neočekivano u period od 24h nakon što su poslednji put viđeni živi.⁽⁹⁸⁾ Procenat smrti od NSS u kontrolnoj grupi je bio 61% što je približno procentu od 63% navedenog u nacionalnom izveštaju centra za kontrolu bolesti⁽⁹⁹⁾. Pored smanjenja NSS zbog ugradnje ICD aparata u MADIT II, 35% srčanih smrti koje su se desile u ICD grupi su kategorizovane kao NSS. Ovaj značajan procenat može odražavati odsustvo ICD-em reverzibilnih ventrikularnih aritmija, deprimiranog ili ishemijskog stanja srca koje ne može izdržati fiziološki izazov koji stvara maligna aritmija, nearitmijski fatalan događaj, kvar ICD aparata ili kombinacija više ovih faktora. Literatura takođe navodi da ne moraju sve maligne aritmije završiti se NSS i da nisu sve NSS posledica malignih aritmija.⁽¹⁰⁰⁾

Za analizu smrti u našoj studiji i mi smo koristili prošireni Hinkle-Thaler sistem, već opisan u metodologiji.

Treba naglasiti, da analizirajući uzrok NSS kod prva dva naša bolesnika nemamo aspolutnu potvrdu o uzroku srčanog zastoja u momentu kada je nastao. Po iskazu porodice može se zaključiti da nije bilo prethodnog pogoršanja srčanog stanja i da je nastala iznenada. Činjenica je da se bolesnik iz kontrolne grupe nije u periodu od operacije do smrtnog ishoda javljao zbog poremećaja ritma, ali ne možemo sa sigurnošću tvrditi da ih i nije imao. Bolesnik iz ICD grupe je na kontrolama 1. i 3.

meseca imao zapis gde se vidi da je imao ventrikularne poremećaje sa terapijom ATP-om. Pitanje je samo šta je bilo u 10. mesecu u momentu NSS, kada se sa kontrole na šest meseci zna da je ICD aparat bio tehnički ispravan.

Ukupno za period praćenja u grupi sa ICD-om bila su 3 smrtna ishoda od srčanog uzroka, a 4 u kontrolnoj grupi, što nema statističke značajnosti ($p=0,92$). Posmatrajuću Kaplan Meierove krive preživljavanja za ceo period praćenja u našoj studiji, pokazuju da nema razlike među grupama u pogledu srčane smrti. Međutim, ipak kumulativna kriva koja prikazuje događaje bolesnika u ICD grupi nakon 28. meseca pokazuje blago bolje preživljavanje u ICD grupi u odnosu na kontrolnu, iako nema statističke značajnosti. Razlog tome može biti što se poslednji smrtni ishod usled srčanog razloga u ICD grupi desio 18. meseca praćenja, dok su posle toga bila još dva smrtna ishoda gde je uzrok smrti bio srčani iz kontrolne grupe. Ni u CABG-Patch studiji nije bilo razlike u ukupnom i srčanom mortalitetu između grupa.

Bigger i sar. pozivajući se na CABG-Patch i MADIT studije, navode da ICD terapija znatno smanjuje aritmijske smrti, bez takvog uticaja na nearitmijske. S toga bolesnici sa povećanim rizikom od aritmijske smrti bi trebali da imaju profilaktičku implantaciju ICD-a.⁽⁹⁰⁾

MADIT II studija,⁽⁷³⁾ mada ne-bajpas studija, je pokazala da korist od ICD-a u preživljavanju imaju bolesnici sa pojavom malignih aritmija, jer ICD uspešno prekida taj događaj. Neznatno je bila veća smrtnost u grupi sa ICD-om u nesrčanim uzrocima smrti, što nije imalo statističku značajnost.⁽⁹⁸⁾

U našoj studiji je veći broj ukupnih smrtnih ishoda bio u grupi sa ICD-om, ali poređenjem grupa, nije bilo statističke signifikantnosti ($p=0,32$).

Od 10 smrtnih ishoda u našoj studiji, za ukupno vreme praćenja, tri nisu bila iz srčanih razloga, već od moždanog insulta i sve tri nesrčane smrti su bile iz ICD grupe. Samim tim, ICD može imati pozitivan efekat na dužinu preživljavanja od NSS ukoliko ona nastaje usled malignih poremećaja ritma.

Prethodne studije navode da u kasnijem periodu praćenja smrtni ishod nastaje zbog progresije bolesti. Implantabilni kardioverter defibrilator se i u kasnijem periodu pokazao kao preventivan u smanjenju mortaliteta u grupi bolesnika koja ga je imala, posebno u srčanim uzrocima smrti zbog aritmije iako nema statističke značajnosti.

Prema preporukama iz 2010. godine, funkcija leve komore se može oporaviti posle revaskularizacije, ukoliko ima vijabilnog miokarda. Za njen oporavak je potreban period od tri meseca, pa se predlaže preventivna implantacija ICD-a nakon tog perioda. Ukoliko su pre operacije postojale velike ožiljne lezije miokarda (određivanjem vijabilnosti miokarda), tu je oporavak teži i verovatnoća pojave malignih, ventrikularnih poremećaja ritma veća, treba razmotriti potrebu za implantacijom ICD-a i ranije.⁽²⁸⁾

Analizirajući rezultate naše studije, ulazna EF je bila numerički niža u kontrolnoj grupi, mada bez postojanja statističke značajnosti. Mesec dana posle revaskularizacije miokarda, postoji porast EF u obema grupama, ali statističku značajnost ima porast EF u kontrolnoj grupi. Već smo rekli, da je ili bilo manje vijabilnog miokarda ili su dobili adekvatniju revaskularizaciju što je doprinelo boljem oporavku miokarda. S druge strane, bolesnici sa implantiranim ICD-em su na zapisima sa njih imali najveći broj malignih poremećaja ritma u period od 1.-3. meseca po operaciji. Iz svega navedenog, moglo bi se zaključiti da bolesnicima, koji nemaju oporavak miokarda mesec dana po revaskularizaciji, treba preventivno implantirati ICD u cilju primarne prevencije NSS čiji su uzrok maligni ventrikularni poremećaji ritma.

Goldenberg i saradnici⁽¹⁰¹⁾ su u svojim analizama predhodnih studija našli da bolesnici imaju veću korist za preživljavanje od NSS ako je period do implantacije duži od šest meseci od revaskularizacije miokarda. Prvo, akutna ishemija je trigger za NSS usled pojave malignih poremećaja ritma i do 58%⁽⁷³⁾, pa uspešna revaskularizacija smanjuje rizik od NSS. Međutim, posle šest meseci od revaskularizacije rizik od NSS je porastao. To su objasnili ili nekompletnom revaskularizacijom ili daljom progresijom bolesti. Samim tim se nametnulo, da ICD ima značaja u prevenciji NSS već šest meseci od operacije u CABG-Patch studiji, a i u MADIT II studiji je smanjenje rizika od smrti

bilo posle devet meseci od početka studije.

Rezultati dodatnih elektrofizioloških ispitivanja izvedenih iz CABG-Patch studije su pokazali da bolesnici koji imaju visok rizik za aritmijsku NSS, a čiji je patofiziološki supstrat ishemija, treba podvrgnuti revaskularizaciji miokarda. Bolesnici sa visokim rizikom od aritmijske NSS kod kojih bi kompletna revaskularizacija bila nemoguća imali bi korist od profilaktičke implantacije ICD-a.⁽¹⁰²⁾

Studija Mitchella i sar.⁽¹⁰³⁾ se bavila proučavanjem uzroka smrti kod 300 pacijenata sa ICD aparatom, kod kojih je vršena post-mortem analiza ICD zapisa. Srednja vrednost EF kod tih bolesnika je bila 27%. Od 68 srčanih smrti koje su okarakterisane kao naprasne, 29% su imali post-šok elektro-mehaničku disocijaciju, 25% je imalo VT/VF neprekinutu šokom, 16% je imalo primarnu elektro-mehaničku disocijaciju, 13% neprekidne ventrikularne tahiaritmije, 16% su bili drugi uzroci terminalnog događaja.

Klinička klasifikacija srčane smrti u ICD studijama bi trebalo da bude spojena sa informacijama dobijenim post mortem ICD analizom kako bi se bolje identifikovao mehanizam terminalnih srčanih događaja i pravi potencijal ICD aparata da spreči NSS⁽¹⁰³⁾. Naravno, sve u cilju dobre identifikacije bolesnika koji bi imali potpunu korist od ICD ugradnje.

5.3. Analiza broja i vrste komorskih poremećaja ritma u grupi sa Implatabilnim Kardioverter Defibrilatorom i u kontrolnoj grupi

Komorska fibrilacija je najčešći tip srčanog zastoja (25-50%) nakon operacija revaskularizacije miokarda. Tada je najbitnije imati defibrilator i ventilator^(57,58) u cilju pravovremene kardiopulmonalne reanimacije i adekvatne terapije. Komorska tahikardija je pored aritmije absolute (10-65%) najčešći poremećaj ritma posle operacije koronarnih bajpaseva.

U perioperativnom periodu može doći do srčanog infarkta, akutne rupture srca, masivne plućne embolije ili retko embolizacije glavnog stabla leve koronarne arterije, što može dovesti do pojave komorske fibrilacije ili brze prolongirane komorske tahikardije koja može alterirati u VF i dovesti do NSS.

Incidenca perioperativnog srčanog zastoja posle operacije na otvorenom srcu je 0,7-2,9%. Preživljavanje ovih pacijenata je 17-79%.⁽⁵³⁻⁵⁷⁾

Imajući sve ovo u vidu nameće se pitanje pravog vremena kada treba i kojim bolesnicima implantirati preventivno ICD.

Jedan od ciljeva naše studije je i analiza pojave VT i VF kod bolesnika u grupi sa implantiranim ICD-om, u period od 1-3 meseca po CABG operaciji.

Za vreme trajanja naše studije na zapisu pri kontrolama ICD aparata u grupi bolesnika sa ICD-em, nije bilo ni jedne VF za period praćenja. Takođe, ni u jednoj grupi nije prijavljena pojava VF. Za bolesnike iz studije gde je došlo do smrtnog ishoda, a za koje imamo podatak da su srčanog uzroka, ne možemo tvrditi sa sigurnošću da li je NSS kod njih nastala usled VF, jer za to nemamo direktnih dokaza već iskaza porodice. Ni jedna se nije dogodila na našoj klinici.

Singh i saradnici⁽¹⁰⁰⁾ navode da aritmijski poremećaji koji bi doveli do adekvatne isporuke DC šoka za VT/VF ne moraju uvek rezultirati naprasnom srčanom smrću i da sve NSS nisu uvek posledica ventrikularnih tahiaritmija.

Na dvanaestomesečnom Holter zapisu VT u grupi sa ICD-em je imalo 14,80% bolesnika, a u kontrolnoj grupi 9,70%, što nema statističke značajnosti među posmatranim grupama ($p=0,55$). Jedan bolesnik iz ICD grupe je imao na 12. mesečnoj kontroli jednu terapiju ATP-om. NSVT je imalo 11,11% bolesnika u ICD grupi, a nijedan u kontrolnoj, što nije imalo statističke značajnosti (0,16).

U grupi sa ICD-em na kontroli 1. meseca bila su tri “događaja” VT kod tri bolesnika, sa dve ATP terapije i jedan sa NSVT. Na tromesečnoj kontroli kod šest bolesnika bio je 41 “događaj” VT sa četiri ATP-a kod tri bolesnika i 6 bolesnika sa 12 pojavljivanja NSVT. Na šestomesečnoj kontroli ICD-a bilo četiri VT kod četiri bolesnika, bez uključivanja terapije ATP-om i 3 NSVT. Ukupno u grupi sa ICD-em je za 12 meseci bilo 76 događaja ventrikularnih poremećaja ritma sa sedam ATP terapija kod 16 od 29 bolesnika koliko ih je bilo sa implantiranim ICD-em.

Treba naglasiti da je najveći broj ventrikularnih poremećaja ritma i terapijskog uključivanja ICD-a (ATP terapija, bez DC-a) bilo u period od 1. do 3. meseca po implantaciji ICD-a, odnosno, već posle drugog meseca od operacija. Na osnovu ovih podataka mogli bi smo zaključiti da bi pravo vreme za profilaktičku implantaciju ICD-a bilo već mesec dana po kardiohirurškoj revaskularizaciji miokarda.

Posmatrajući vrednost EF-a, pre i posle hirurške revaskularizacije miokarda, kao odraz oporavka revaskularizovane leve komore, već nakon prvog meseca postoji statistički značajna razlika između grupe sa implantiranim ICD-em i kontrolne grupe. U kontrolnoj grupi su vrednosti EF postoperativno porasle, mada su preoperativno bile nešto niže, za razliku od grupe sa ICD-em, ali nije bilo statističke značajnosti između grupa pre uključivanja u studiju. Po najnovijim Evropskim preporukama za revaskularizaciju miokarda iz 2010.god.⁽²⁸⁾ može se oporaviti samo vijabilni miokard. S druge strane, akutna ishemija (usled insuficijencije grafta: tromboza, hirurška tehnika) ili odložena postoperativna ishemija-reperfuziona povreda su glavni uzroci ranog postoperativnog srčanog zastoja upravo usled nastanka VF.

Za ceo period praćenja, u ICD grupi, je bilo 87 “događaja” ventrikularnih poremećaja ritma i 8 ATP uključenja kod 19 bolesnika, a u kontrolnoj grupi kod tri. Za kontrolnu grupu nemamo tako precizne podatke kao za ICD, jer su dobijeni iz anamneze i na osnovu EKG zapisa na kontrolama uz 12. mesečni Holter zapis.

Kod 65 bolesnika, koliko ih je bilo u studiji, ventrikularne poremećaje ritma: VES i NSVT, za period praćenja od $39,35 \pm 21,37$ imalo je 22 bolesnika (33,85%), sa 90

dogadaja ventrikularnih poremećaja ritma i sa 8 terapija ATP-a. Od toga 19 bolesnika (65,52%) je bilo iz ICD grupe, a tri (8,30%) iz kontrolne što je pokazalo statističku značajnost ($p=0,01$). Ova razlika između posmatranih grupa u pojavi aritmija je nastala zbog razlike u metodologiji praćenja aritmija u grupama. Naime, u ICD grupi aritmije su očitavane sa ICD memorije, što znači u kontinuitetu za ceo period praćenja i sa 12 mesečnog holter zapisa. Bolesnicima bez ICD-a, iz kontrolne grupe, aritmije su praćene periodično: na kontrolama, EKG zapisom u tom momentu, na 12 mesečnom holter zapisu i na osnovu anamnestičkih podataka.

Od tih 90 pojava ventrikularnih poremećaja ritma u studiji, 87 ih je bilo u ICD grupi, dok su u istoj grupi bolesnika bila tri smrtna ishoda za ceo period praćenja od srčane smrti.

Drugo, iako je statistički više ventrikularnih poremećaja ritma bilo kod bolesnika u ICD grupi u odnosu na kontrolnu, smrtnih ishoda, gde je uzrok srčani razlog je više bilo u kontrolnoj grupi, doduše, bez statističke značajnosti. Iz svega do sada iznetog se nameće zaključak da ICD pomaže u prevenciji NSS od aritmijskog uzroka. CABG-Patch i MADIT studije navode da ICD terapija znatno smanjuje aritmijske smrti, bez takvog uticaja na nearitmijske.^(73,90)

U kontrolnoj grupi bez ICD-a u periodu praćenja, osim Holter zapisa na 12. meseci, što je već prodiskutovano u radu, podatke o pojavi ventrikularnih poremećaja ritma za taj period smo dobijali anamnestički i iz EKG-a na kontrolama. Ni jedan bolesnik iz kontrolne grupe nije bio hospitalizovan u tom periodu zbog poremećaja ritma. Na EKG zapisima nije bila ni jedna ventrikularna ekstrasistola, ni VT.

Ovde treba naglasiti i da su svi bolesnici (pa i ovi uključeni u studiju) sa ishemijskom koronarnom bolešću, pre i posle hirurške revaskularizacije miokarda, na punoj dozi β -blokatora prema našem kliničkom algoritmu, ukoliko nemaju kontraindikaciju, a po Evropskim preporukama za revaskularizaciju miokarda iz 2010.god.⁽²⁸⁾.

Sve ranije studije pokazale su da β -blokatori smanjuju incidencu pojave ventrikularnih poremećaja ritma i posledične NSS⁽¹⁰⁰⁾, pa je to moguće i razlog što u našoj studiji nema u velikom broju VT i VF-a. Iste te studije, s druge strane ističu da je medikamentozna prevencija ventrikularnih poremećaja ritma nedovoljna u prevenciji NSS i da je implantacija ICD-a dovela do povećanog preživljavanja posle CABG operacija^(12,46,50,60,72-79).

5.4. Broj pravih i lažnih defibrilacija tokom perioda praćenja

Za ceo period praćenja u našoj studiji nije bila ni jedna VF, niti DC šok na zapisu ICD aparata. Takođe, ni jedan bolesnik iz grupe sa implantiranim ICD-om nije prijavio DC šok.

Broj uključivanja ICD-a (isporučivanja DC šokova) je kod CABG-Patch i MADIT studije bio sličan, ali se ne zna da li je svako uključivanje bilo zbog ventrikularnih poremećaja ritma ili usled pojave atrijske fibrilacije i NSVT, jer je samo poslednjih 40 ugrađenih ICD imalo mogućnost zapisa događaja u vreme tih studija. Sada su ICD aparati sofisticiraniji, sa usavršenim *algoritmima senzitivnosti, detekcijom poremećaja srčanog ritma i kao najvažnije, terapija aritmija* koja može biti: antitahikardijski pejsing, kardioverzija komorske tahikardije i defibrilacija komorske fibrilacije.^(62,91)

Uvođenje postepene „tired“ terapije predstavlja najveći napredak, jer omogućava da se detektovanu komorsku tahikardiju tretira sa najmanje agresivnom terapijom, odnosno ATP-om (antitahikardnom „burst stimulacijom“). Ukoliko posle serije sve agresivnijih ATP-ova ne dođe do konverzije ritma, po algoritmu, primenjuje se sinhrona kardioverzija (CD) malim jačinama struje (0,1-5J) i na kraju, ako do reverzije ritma nije došlo, isporučuje defibrilaciju (DC) maksimalnom jačinom struje (29-36J). S druge strane ako detektuje odmah postojanje VF, a ne VT odmah isporučuje DC šok maksimalne jačine.⁽⁴⁶⁾

Ovakav tehnološki napredak, verovatno je jedan od razloga što ni u našoj studiji u prvih godinu dana praćenja bolesnika sa implantiranim ICD-om nije bilo lažnih uključivanja ICD i lažnih DC šokova. U našoj studiji u periodu praćenja bilo je malignih ventrikularnih poremećaja ritma (VT i NSVT), ali nije bilo uključivanja ni pravih, ni lažnih DC šokova. Osam bolesnika imalo je terapiju ATP, što se pokazalo kao uspešna terapija.

5.5. Kvalitet života između posmatranih grupa u studiji

Jedan od ciljeva studije bio je upoređivanje *kvaliteta života* bolesnika “Minnesota Living with Heart Failure questionnaire” upitnikom, nakon godinu dana od implantiranja ICD-a i kontrolne grupe kojoj nije ugrađen ICD posle operacije aortokoronarnog bajpasa.

Pitanje kvaliteta života je posebno važno u primarnoj prevenciji gde je spremnost bolesnika da prihvati potencijalno neprijatnu terapiju zarad “nesigurnog boljitka”, vrlo nizak s obzirom da do tada nije imao životno ugrožavajuće maligne poremećaje ritma.

U studijama su upotrebljavane razne vrste upitnika da bi se procenio kvalitet života ispitanika sa ICD-om. Između posmatranih grupa dobijeni rezultati su slični. Tako je i Minesota upitnik napravljen da bi se odredio efekat srčane insuficijencije i terapije na kvalitet života pojedinca.⁽¹⁰⁴⁾ U sebi sadrži 21 pitanje i skalu od 0-5 za svako od njih. Pitanja su podeljena na dva dela, prema tome šta se iz njih može proceniti o stanju bolesnika. Jedan deo procenjuje mentalno stanje pacijenta. Sastoji se od 8 pitanja sa zbirom poena od 0-40. Drugi deo procenjuje fizičko stanje bolesnika. On sadrži 13 pitanja čiji je zbir poena od 0-65. Upitnik je tako formulisan da bolesnik odgovarajući na postavljena pitanja, koristeći skalu od 0-5, predstavi navedeni simptom u onoj meri koja ga remeti da živi onako kako bi hteo. Ukupan zbir se dobija sabirajući odgovore i varira od 0 do 105. Više vrednosti zbira poena odražavaju lošiji kvalitet života.⁽¹⁰⁵⁾

Minesota upitnik ispitanici su popunjavali godinu dana nakon aortokoronarnog bajpasa u grupi na konvencionalnoj medikamentoznoj terapiji, a grupa sa implantiranim ICD-em nakon godinu dana od implantacije. Dobijeni podaci, kako ukupan broj Minesota skora, tako i izolovano fizički i mentalni status bolesnika, su poređeni između grupa i rezultati ispitivanja pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,57$) u ukupnom Minesota skor. Posmatrajući izdvojeno fizičko stanje bolesnika u ispitivanim grupama, nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,65$), kao ni u mentalnom status ($p=0,26$). Treba naglasiti da nijedan bolesnik iz studije nije imao DC-šok za period praćenja od dvanaest meseci, pa je i to moguć razlog što nije dobijena razlika između grupa.

Drugo, posmatrana je vrednost Minesota skora u odnosu na vrednost ejeckione frakcije bolesnika nakon godinu dana od intervencije. U našoj studiji je dobijeno, da što je niža ejeckiona frakcija nakon dvanaest meseci od intervencije to je ukupni, fizički i mentalni Minesota skor bio viši, što govori da im je kvalitet života bio lošiji.

Poređenjem ukupnog Minesota skora, fizičkog i mentalnog testa sa dvanaestomesečnom vrednošću EF unutar grupa, pokazalo se da je, u kontrolnoj grupi povezanost bila negativna i statistički značajna, što je veća EF niži je Minesota skor, t.j. bolji je kvalitet života. U ICD grupi povezanost je bila ista, t.j. negativna povezanost EF i Minesota skora, ali nije bila statistički značajna.

Namerow i saradnici⁽¹⁰⁶⁾ u svojoj studiji o kvalitetu života, šest meseci od hirurške revaskularizacije miokarda i implantacije ICD-a na bolesnicima iz CABG-Patch studije, su dobili da je kontrolna grupa u odnosu na ICD grupu imala bolji emotivni skor. Njihova hipoteza je i bila da je bolji kvalitet života bolesnika bez implantiranog ICD-a. Drugo, u poređenju grupe bez ICD-a i podgrupe sa implantiranim ICD-om kod koje nije bilo DC šokova nije bilo statistički značajne razlike u poređenju indikatora za kvalitet života. Poredeći grupu bez ICD-a i podgrupu sa ICD-em kod koje je bilo DC terapije, dobijena je statistički značajna razlika.

U radu Passman-a i saradnika⁽¹⁰⁴⁾ se, takođe, navodi da nije postojala razlika u

kvalitetu života između grupa, iako su imali primljene DC šokove. Posmatrali su, dalje, razliku u kvalitetu života bolesnika koji su imali defibrilaciju i onih koji nisu i dokazali da ni tu nije bilo statistički značajne razlike.

Međutim, upoređujući kvalitet života pre i mesec do dva po primljenom DC šoku, praćenih bolesnika iz DEFINITE studije, pokazali su da postoji pad u kvalitetu života, kako fizičkog, tako i mentalnog, dok nakon tog perioda se razlika gubi. Odnosno, što je period od primljenog DC šoka do popunjavanja upitnika o kvalitetu života duži, to je Minnesota skor bolji, bez ispoljene razlike među posmatranim grupama. Ovaj pad u kvalitetu života nije se pokazao dovoljan da se zaključi da primljena terapija DC šokom dovodi do smanjenja kvaliteta života tih bolesnika⁽¹⁰⁴⁾ što podržava i Mark sa saradnicima u svom radu^(107,108).

U SCD-HeFT studiji, gde su bolesnici bili podeljeni u tri grupe: sa implantiranim ICD-om, na terapiji amiodaronom i placebo grupa, popunjavali su Minnesota upitnik na početku studije, nakon 3, 12 i 30 meseci. Prateći dobijene rezultate, došli su do zaključka da su ulazni rezultati koji govore o kvalitetu života, slični između grupa, dok su na 3, 12 i 30 meseci bili bolji u ICD grupi. Drugo, kada su poredili bolesnike u ICD grupi koji su imali defibrilacionu terapiju i one bez nje, zaključili su da je kvalitet života u podgrupi sa primljenim šokom smanjen u odnosu na drugu podgrupu. Međutim, treba naglasiti, da što je period od primljenog šoka do izrade upitnika bio kraći, razlika u kvalitetu života je bila veća i to statistički značajna na mesec dana, a nakon godinu dana razlike već nije bilo.⁽¹⁰⁷⁾

Analizirajući ove studije nameće se zaključak da nemanje statistički značajne razlike u našoj studiji, u kvalitetu života kod bolesnika kojima je implantiran ICD i onih na medikamentoznoj prevenciji malignih poremećaja ritma, je moguć jer nije bilo DC šokova ni kod jednog bolesnika u periodu praćenja.

Znači, strah i iščekivanje DC šoka, kod bolesnika koji su imali DC šok, može biti uzrok razlike u kvalitetu života između grupa sa ICD-em i bez njega⁽¹⁰⁸⁾.

Benefit od ICD-a biva umanjen simptomima anksioznosti i depresije zbog primljenog i očekivanog sledećeg DC šoka. Ipak, nakon godinu dana od intervencije, posmatrajući druge studije,^(105,106,108) nije bilo statistički značajne razlike u kvalitetu života između posmatranih grupa.

U AVID studiji sekundarne prevencije, kod bolesnika koji su imali ICD i DC šok, bilo je značajnog smanjenja u kvalitetu života. Zaključak te studije je da ako nije bilo DC šokova, nema razlike u kvalitetu života između grupe sa implantiranim ICD-om i kontrolne grupe⁽¹⁰⁷⁾.

Kako naši bolesnici za period trajanja studije nisu imali DC šokove, moguće, da se ni u našoj studiji iz tog razloga, nije pojavila razlika u kvalitetu života između posmatranih grupa.

Kvalitet života u CIDS studiji je meren na 6 i 12 meseci, prateći fizički i mentalni skor. Oba su bila poboljšana u ICD grupi u poređenju sa amiodaron kontrolnoj grupi. No, bolesnici koji su primili pet i više DC šokova, nisu imali poboljšanje kvaliteta života u poređenju sa onima koji su primili manje od pet.^(109,110)

Treba imati na umu, kod tumačenja dobijenih rezultata, da je kvalitet života, posebno mentalni, subjektivni osećaj svakog pojedinca.

6. ZAKLJUČAK

- Ukupno preživljavanje nakon 12 meseci bilo je 92,3%. Veće preživljavanje su imali bolesnici u kontrolnoj grupi 94,4%, dok je u ICD grupi bilo 89,7%. (Log-Rank $p=0,27$)
- Preživljavanje nakon ukupnog perioda praćenja u studiji je bilo 81,8%. U kontrolnoj grupi je bilo duže 87%, a u ICD grupi 74,4%. (Log-Rank $p=0,27$)
- Ukupna smrtnost nakon 12 meseci je bila 4,6%. U grupi bolesnika sa ICD-em bila je 6,9%, a u kontrolnoj 2,8%. ($p=0,43$)
- Smrtnost nakon ukupnog perioda praćenja bila je 15,4%. U ICD grupi 20,7%, a u kontrolnoj 11,1%. ($p=0,29$)
- Aritmijska smrtnost nakon ukupnog perioda praćenja bila je 10,8%, veća u kontrolnoj grupi 11,1%, nego u ICD grupi 10,3%. ($p=0,92$)
- Preživljavanje od aritmijske smrti, na duži vremenski period, je duže u ICD grupi bolesnika (88%), kontrolna (87%). (Log-Rank $p=0,98$)
- Maligne ventrikularne poremećaje ritma za ukupan period praćenja imalo je 23,10% bolesnika. U grupi bolesnika sa implantiranim ICD-em imalo ih je 41,40%, a u kontrolnoj grupi 8,3%. Postojala je statistička značajnost ($p=0,002$). Ova razlika je nastala zbog različite metodologije praćenja poremećaja ritma u posmatranim grupama. Nije bilo terapija DC šokom.
- Na osnovu rezultata Minesota skora, zaključili smo da u kvalitetu života između grupa, sa ICD-em i kontrolnoj, nije bilo razlike u fizičkom i mentalnom statusu bolesnika (0,57).

Iz dobijenih rezultata proizilazi da je preventivna implantacija ICD-a kod bolesnika $EF \leq 35\%$ mesec dana posle hirurške revaskularizacije miokarda neefikasna u primarnoj prevenciji NSS. Međutim, posmatrajući numeričke vrednosti, bez statističke značajnosti, bolje preživljavanje imaju bolesnici u ICD grupi od aritmijske smrti.

S obzirom na mali uzorak bolesnika neophodna su dalja ispitivanja u cilju definitivnih preporuka s kojim indikacijama i u koje vreme implantirati ICD u cilju primarne prevencije NSS posle revaskularizacije miokarda bolesnicima niskih EF-a.

7. LITERATURA

1. Antman EM, Selwyn AP, Loscalzo JL. Ischemic Heart Disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. editors. Harrison's Principals of Internal Medicine 18th ed. New York: McGraw-Hill;2012.p.1998-2015.
2. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u 2006, 2007, 2008, 2009, Srbija. Institut za javno zdravlje republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Available from: <http://www.batut.org.rs>.
3. Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682-1686
4. Menotti A, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Nissinen A, Dontas A, et al. Forty-year coronary mortality trends and changes in major risk factors in the first 10 years of follow-up in the seven countries study. *European journal of epidemiology* 2007; 22:747-54.
5. Vasiljević Z. Koronarna bolest. U: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B. urednici. *Kardiologija*.Beograd:Zavod za udžbenike;2011. str.389-498.
6. WHO. World Health Report 2004: Changing history. Geneva: WHO; 2004.
7. Obrenović-Kirćanski BB. Revaskularizacija miokarda u lečenju bolesnika sa ishemijskim oboljenjem srca. Doktorska disertacija(str. 1,10), Beograd, 1995.
8. Simeunović DS, Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Seferović JP, Radovanović G, et al. Srčana insuficijencija, infektivni endokarditis, bolest srčanog mišića i perikarda. U: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B, urednici. *Kardiologija*.Beograd:Zavod za udžbenike;2011. str.648-55.
9. Jović M. Transplantacija srca – lečenje terminalne srčane insuficijencije. *Anestezija i intenzivna terapija*.2011;133:43-47.
10. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the

- ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–1847
11. Milašinović G. Resinhronizacioni pejsmejkeri, U: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B, urednici. *Kardiologija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. str. 870-73
 12. Abraham WT. Devices For The Treatment For Heart Failure. In: Abraham WT, Krum H, editors. *Heart Failure A Practical approach to treatment*. New York. McGraw-Hill; 2007. p182-92.
 13. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1992;68:403–407.
 14. Littmann L, Symanski JD. Hemodynamic implications of left bundle branch block. *J Electrocardiol.* 2000;33(Suppl):115–121.
 15. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, Kalman OM, Olgin JE, Foster E. et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/ contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9:13–21.
 16. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, Merrick SH, DeMarco T, Chatterjee K, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1221–1227.
 17. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J.* 2000;21:1246–1250.
 18. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997;95:2660–2667.
 19. Grujić M, Mrđa S, Mujović N, Kocijančić A. Tahikardije. U: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B. urednici. *Kardiologija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. str. 809-838.
 20. Sabiston DC Jr. The Coronary Circulation. *Johns Hopkins Med.J.* 1974;134:314
 21. Johnson WD, Flemma RJ, Lopley D Jr, Ellison EH. Expanded Treatment of Severe Coronary Artery Disease: A Total Surgical Approach. *Ann. Surg.*

- 1969;170:460.
22. Velinović M, Kočica M, Vraneš M, Đukić P, Mikić A, Vukomanović V, et al. Hirurška revaskularizacija miokarda kod bolesnika sa hroničnom ishemijskom kardiomiopatijom i ejectionom frakcijom leve komore manjom od trideset posto. *Srp Arh Celok Lek.* 2005;133(9-10):406-11.
 23. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10- year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration [published erratum appears in *Lancet* 1994;344:1446]. *Lancet* 1994;344:563-70.
 24. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997;336:147]. *N Engl J Med* 1996; 335:217-25.
 25. King SBI, Lembo NJ , Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med.* 1994;331:1044-50.
 26. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schnöberger JP, et al. Comparison of coronaryartery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.
 27. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP,Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary- Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961-72.
 28. Wijns W, Kohl P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. In the name of The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines of myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31:2501-55.

29. Bounous EP, Mark DB, Pollock BG, et al. Surgical Survival Benefit for Coronary Disease Patients with Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 1988;78(Suppl1):I151-7.
30. Alderman EL, Litwin P, Fisher LD. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68:785-95.
31. Shah PJ, Hare DL, Raman JS, et al. Survival after myocardial revascularization for ischemic cardiomyopathy: a prospective ten-year follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(5):1320-7.
32. Putnik S, Velinović M, Mikić A, Vraneš M, Nikolić B, Krstić N, et al. Hirurška revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu kod bolesnika s lošom funkcijom leve komore. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139(7-8):452-57.
33. Ascione R, Lloyd CT, Gomes WJ, Caputo M, Bryan AJ, Angelini GD. Beating versus arrested heart revascularization: evaluation of myocardial function in a prospective randomized study. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 1999; 15:685-90.
34. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125:797-808.
35. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass surgery. *N Eng J Med*. 2004; 350:21-8.
36. Kathiresan S, MacGillivray TE, Lewandrowski K, Servoss SJ, Lewandrowski E, Januzzi JL Jr. Off-pump coronary bypass grafting is associated with less myocardial injury than coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Heart Surgery Forum*. 2003; 6(6):E174-8.
37. Vural KM, Taşdemir O, Karagoz H, Emir M, Taracan O, Bayazit K. Comparison of early results of coronary artery bypass grafting with and without extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 43(6):320-5.

38. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet*. 2002; 359(9313):1194-9.
39. Grondin CM, Campeau L, Lesperance J, Enjalbert M, Bourassa MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation*. 1984;70(Supp1):1208-12.
40. Towne JB. Role of Intimal hyperplasia in vein graft failure. *J Vasc Surg*. 1989;10:563-4.
41. Nežić D, Milojević P, Knežević A, Ćirković M, Laušević-Vuk Lj, Jović M, et al. Hirurška revaskularizacija miokarda. *Acta chirurgica iugoslavica*, 2003 50(2):87-98
42. He G-W. Arterial grafts for coronary artery bypass grafting: biological characteristics, functional classification, and clinical choice. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:227-84.
43. Perić M. Unutrašnja torakalna arterija u revaskularizaciji miokarda angiografska i klinička studija. Doktorska disertacija (str. 23-37,54,59-65), Beograd, septembar, 1998.
44. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:746–837.
45. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. U: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, ed. Braunwald's Heart Disease: A

Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th edition. *Elsevier Saunders, Philadelphia* 2012;845-884.

46. Milašinović G. Implantabilni kardioverter-defibrilatori, U: Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B, urednici. *Kardiologija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. str. 865-69.
47. Simmons T. Wake Forest Health. Winston-Salem NC. Wake Forest Baptist Medical Center. (updated 2012 October 22; cited Summer 2005). Available from: <http://www.wakehealth.edu/Health-Central/Sudden-Cardiac-Death-Primary-and-Secondary-Prevention/>
48. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New Primary Prevention Trials of Sudden Cardiac Death in Patients with Left Ventricular Dysfunction: SCD-HEFT and MADIT II. *Am J Cardiol*. 1999;83:91D-97D.
49. Moss JA, Daubert J, Zareba W. MADIT-II: Clinical Implications. *Cardiac Electrophysiology Review*. 2002;6:463-465.
50. Essebag V, Eisenberg JM. Expanding Indications for Defibrillators after Myocardial Infarction: Risk Stratification and Cost Effectiveness. *Cardiac Electrophysiology Review*. 2003;7:43-48.
51. Connelly DT. Implantable cardioverter-defibrillators. *Heart* 2001;86:221-226.
52. Steinberg J, Abhishek G, Sciacca R, Tan E. New-Onset Sustained Ventricular Tachycardia After Cardiac Surgery. *Circulation*. 1999;99:903-908
53. Gologorsky E, Macedo FIB, Carvalho EM, Gologorsky A, Ricci M, Salerno TA. Postoperative Cardiac Arrest after Heart Surgery: Does Extracorporeal Perfusion Support a Paradigm Change in Management?-Case report. *Anesthesiology Research and Practice* Volume 2010 (2010), Article ID 937215, 4 pages doi:10.1155/2010/937215
54. Mackay. JH, Powell SJ, Osgathorp J, Rozario CJ, "Six-year prospective audit of chest reopening after cardiac arrest," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002;22(3):421-25.
55. Birdi I, Chaudhuri N, Lenthall K, Reddy S, Nashef SAM. Emergency reinstatement of cardiopulmonary bypass following cardiac surgery: outcome justifies the cost. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2002;17(6):743-46.

56. El-Banayosy A, Brehm C, Kizner L, Hartmann D, Körtke H, Körner MM
“Cardiopulmonary resuscitation after cardiac surgery: a two-year study,” *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 12, no. 4, pp. 390–392, 1998.
57. Dunning J, Fabbri A, Kolh PH, Levine A, Lockowandt U, Mackay J, et al.
“Guideline for resuscitation in cardiac arrest after cardiac surgery,” *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2009;36(1):3–28.
58. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G, “European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005: section 4. Adult advanced life support,” *Resuscitation*. 2005;67(1):S39–S86
59. Myerburg R, Castellanos A. Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. editors. *Harrison’s Principals of Internal Medicine* 18th ed. New York: McGraw-Hill;2012.p.2238-46.
60. Coats JSA. MADIT II, The Multi-center Autonomic Defibrillator Implantation Trial II stopped early for mortality reduction, has ICD therapy earned its evidence-based credentials? *International Journal of Cardiology*. 2002;82:1-5.
61. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, et al.
Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*. 1980;303:322-324.
62. Pavlovic S. Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Acta Clinica*. 2007;7(3): 55-63.
63. Birnie D, Tung S, Simpson D, et al. Complications associated with defibrillation threshold testing: the Canadian experience. *Heart Rhythm* 2008;5:387-90.
64. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NAM, et al.
2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1297-1313.
65. Ho RT, Greenspoon AJ. Implantable Cardioverter Defibrillators. In: Feldman AM, editor. *Heart failure-device management*. Oxford: Wiley-Blackwell Publishing; 2010. p.18-28.

66. The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (The CASCADE study). *Am J Cardiol.* 1993;72:280-287.
67. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med.* 1993;329:452-458.
68. Cobb LA, Baum RS, Alvarez H III, Schaffer WA. Resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: 4 years follow-up. *Circulation* 1975;52 (suppl 6):III223-235
69. Uretsky B, Sheahan R. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1589–1597.
70. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation.* 1993;88:2953–2961.
71. Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, et al. Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy (PROSPECT) study design. *Am Heart J.* 2005;149: 600–605.
72. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;335:1933–1940.
73. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmia after coronary artery bypass graft surgery. *N Engl J Med.* 1997;337:1569–1575.
74. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1882–1890.
75. Moss AJ, Zareba W, Hall J, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877–883.

76. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350:2151–2157.
77. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. for the Sudden Cardiac Death Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352:225–237.
78. Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, Fiedler SB, Burkholder JA. Efficacy of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in prolonging survival in patients with severe underlying cardiac disease. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:381-386.
79. Mirowski M, Reid PR, Winkle RA, Mower MM, Watkins L, Stinson EB, et al. Mortality in patients with implanted automatic defibrillators. *Ann Intern Med.* 1983;98:585-588.
80. Santini M, Pignalberi C, Ricci R. Controversies in the Prevention of Sudden Death. *J Clin Basic Cardiol.* 2001;4 (Issue4): 275-278.
81. Cannom DS, Kay GL, Bhandari AK, Jones MJ, Firt B, Winkle RA, et al. The Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch trial. *Prog Cardiovasc Dis.* 1993;36:97-114.
82. Böcker D, Breithardt G. Evaluating AVID, CASH, CIDS, CABG-Patch and MADIT: Are They Concordant? *Journal of International Cardiac Electrophysiology.* 2000;4:103-108.
83. Block M, Breithardt G. The Implantable Cardioverter Defibrillator and Primary Prevention of Sudden Death: The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial and the Coronary Artery Bypass Graft (CABG)-Patch Trial. *Am J Cardiol.* 1999;83: 74D-78D.
84. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. MADIT Investigators, Improved Survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med.* 1996;335:1933-1940.
85. Moss JA. MADIT–II and its implications. *Eur Heart J.* 2003;24:16-18.

86. Bigger JT, Whang W, Rottman JN, Gottlieb CD, Klieger RE, Steinman RC, et al. for the CABG-Patch Trial Investigators and Coordinators, Causes of death in the CABG Patch Trial. (Abstr.) 1998;PACE 21:818.
87. Wilber D, Rolnitzky L, Bigger T. for the CABG Patch trial Investigators and Coordinators. De novo sustained ventricular arrhythmias after coronary revascularization: the CABG-Patch experience. (Abstr.) PACE Pacing Clin Electrophysiol. 1996;19:590.
88. Krol R, Prakash A, Giorberidze I, Default P, Saksena S. Outcome of patients with coronary artery disease, nonsustained ventricular tachycardia and implantable defibrillator: is procainamide testing necessary? (Abstr.) Circulation. 1998; 17: I-289.
89. Tedrow U, Stevenson WG. Management of atrial and ventricular arrhythmias in heart failure. In: Semigran MJ, Shin JT, editors. Heart Failure. 2nd ed. Boca Raton, London, New York: CRC Press; 2013.p.401-27.
90. Bigger JT, Whang W, Rottman JN, Kleiger RE, Gottlieb CD, Namerow PB. Mechanisms of Death in the CABG Patch Trial A Randomized Trial of Implantable Cardiac Defibrillator Prophylaxis in Patients at High Risk of Death After Coronary Artery Bypass Graft Surgery.Circulation. 1999;99(11):1416-21
91. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, Lee KL, Bardy GH, Bigger JT, et al. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. Am Heart J. 2005;149(6):1020-1034.
92. Sears, SF,Conti JB. Quality of life and psychological functioning of ICD patients. Heart.2002;87:488-93
93. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med.1996;334(13):835-840.
94. Sholte Op Reimer W, Simoons ML, Boersma E, Gitt AK. editors. Cardiovascular Disease in Europe.Europe Heart Survey-2006. Sophia Antipolis; European Society of Cardiology;2006.
95. Curtis AB, Cannom DS, Bigger JT, DiMarco JP, Mark Estes III NA, Steinman AB et al. Baseline characteristics of patientsin the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial. AM Heart J.1997;133:787-98.

96. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators, A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.*1997;337:1576-1583.
97. DiMarco JP. Clinical Implications of the CABG Patch Trial: An Investigator's Perspective. *Cardiac Electrophysiology Review.*1998;2:13-15.
98. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML for the MADIT-II Investigators. Analysis of Mortality Events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *JACC.* 2004;43(8):1459–65
99. State-specific mortality from sudden cardiac death—United States, 1999 Center for Disease Control, *MMWR*, February 15, 2002. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5106a.htm,2139>. Updated June 15, 2002, accessed October 2002.
100. Singh JP, Jackson WH, McNitt S, Wang H, Daubert JP, Zareba W, et al. and the MADIT II Investigators. Factors Influencing Appropriate Firing of the Implanted Defibrillator for Ventricular Tachycardia/Fibrillation Findings From the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *JACC.* 2005; 46(9):1712-20.
101. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Hall WJ, Andrews ML, et al. for the MADIT-II Investigators. Time Dependence of Defibrillator Benefit After Coronary Revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *JACC.* 2006;47(9):1811–7
102. Bigger JT. Primary Prevention of Arrhythmic Death. *Cardiac Electrophysiol Rev.*2000;4(2):170-73.
103. Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, Bartosch PM, Benditt DG. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1323–8.
104. Passman R, Subacius H, Ruo B, Schaechter A, Howard A, Sears SF, et al. Implantable Cardioverter Defibrillators and Quality of Life Results From the Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation Study. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2226-32.

105. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J.* 1992;124(4):1017-1025.
106. Namerow PB, Firth BR, Heywood GM, Windle JR, Parides MK for the CABG Patch Trial investigators and coordinators. Quality-of-Life Six Months After CABG Surgery in Patients Randomized to ICD Versus No ICD Therapy: Findings from the CABG Patch Trial. *PACE* 1999; 22:1305-13.
107. Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, Clapp-Channing NE, Tsatis AA, Davidson-Ray L, et al. for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators. Quality of Life with Defibrillator Therapy or Amiodarone in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008;359:999-1008.
108. Healy J, Connolly S. Life and Death after ICD Implantation. *N Engl J Med* 359;10:1058-59.
109. Francis J, Johnson B, Niehaus M. Quality of life in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2006;6(3):173-81.
110. Irvine J, Dorian P, Baker B, O'Brien BJ, Roberts R, Gent M, et al. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J.* 2002;144:282-9.

PRILOZI

MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE® UPITNIK

U pitanjima koj slede odgovorite koliko je Vaša srčana bolest (stanje srca) uticala na Vaš život tokom prethodnog meseca (4 nedelje). Posle svakog pitanja zaokružite 0, 1, 2, 3, 4 ili 5 da biste izrazili u kojoj meri je Vaš život bio pogođen. Ako se pitanje ne odnosi na Vas, zaokružite 0 posle tog pitanja.

Da li Vas je Vaša srčana bolest sprečila da živite onako kako želite tokom prethodnog meseca (4 nedelje) tako što ste imali neki od sledećih problema:

	Ne	„Vrlo” malo				„Vrlo” mnogo
1. otiču mi članci ili noge	0	1	2	3	4	5
2. imam potrebu da sednem ili legnem da se odmorim tokom dana	0	1	2	3	4	5
3. teško mi je da hodam ili se penjem uz stepenice	0	1	2	3	4	5
4. teško mi je da obavljam kućne poslove	0	1	2	3	4	5
5. teško mi je da idem na mesta dalja od kuće	0	1	2	3	4	5
6. imam loš san tokom noći	0	1	2	3	4	5
7. imam tegobe pri razgovoru i zajedničkim aktivnostima sa svojim prijateljima ili porodicom	0	1	2	3	4	5
8. imam tegobe pri radu na poslu	0	1	2	3	4	5
9. imam tegobe pri rekreiranju, bavljenju sportom ili hobijem	0	1	2	3	4	5
10. imam tegobe pri seksualnim aktivnostima	0	1	2	3	4	5
11. jedem manje hrane koju volim	0	1	2	3	4	5
12. ostajem bez daha	0	1	2	3	4	5
13. umaram se ili osećam da nemam energije	0	1	2	3	4	5
14. ležao/ležala sam u bolnici	0	1	2	3	4	5
15. plaćao/plaćala sam medicinske usluge	0	1	2	3	4	5
16. bilo je neželjenih efekata od uzimanja lekova	0	1	2	3	4	5
17. osećam da sam na teretu porodici ili prijateljima	0	1	2	3	4	5
18. osećam da gubim kontrolu nad svojim životom	0	1	2	3	4	5
19. zabrinut/zabrinuta sam	0	1	2	3	4	5
20. teško mi je da se koncentrišem ili pamtim stvari	0	1	2	3	4	5
21. depresivan/depresivna sam	0	1	2	3	4	5

©1986 Uprava Univerziteta Minesote, autorska prava zadržana. Zabranjeno kopirati ili reprodukovati bez dozvole. LIVING WITH HEART FAILURE® je registrovana robna marka Uprave Univerziteta Minesote.

BIOGRAFIJA

Nataša Kovačević-Kostić rođena je 14.07.1958. godine u Valjevu. Na Medicinskom fakultetu diplomirala je 17.03.1983. godine sa prosečnom ocenom 8,28.

U stalni radni odnos primljena je 01.03.1985. godine na II Hiruršku kliniku. Sada je to Klinika za kardiohirurgiju KCS, gde i sada radi, a pripada Centru za anesteziologiju i reanimatologiju KCS.

Specijalistički ispit iz anesteziologije sa reanimatologijom položila je sa odličnim uspehom 17.06.1988. godine.

Na Medicinskom fakultetu u Beogradu 29.12.1998. godine, odbranila je magistarsku tezu pod nazivom “Analiza vrednosti mera i postupaka u prevenciji infekcija posredovanih centralnim venskim kateterom” i stekla zvanje Magistra medicinskih nauka.

Zvanje Primarius stekla je 31.01.2013.godine.

Kao prvi autor ili koautor je u: 18 radova objavljenih u međunarodnim i domaćim stručnim časopisima. Takođe je kao autor ili koautor u 69 radova izlaganih na međunarodnim i domaćim kongresima.

Učestvovala je u pisanju poglavlja u knjizi Kardiologija katedre za specijalističku nastavu iz kardiologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, objavljene 2011. godine.

Održala je više predavanja po pozivu na međunarodnim i domaćim simpozijumima i kongresima.

Aktivno je učestvovala u izradi Kliničkih algoritama u grupi anesteziologije i reanimatologije i kardiohirurgije u organizaciji Kliničkog centra Srbije.

Član sam Svetskog udruženja trauma-anestezije i intenzivne nege (ITAACS) od juna 1995 godine, Udruženja kardiovaskularnih hirurga Srbije od 2001 godine, član Evropskog udruženja anesteziologa (ESE) i Srpskog lekarskog društva (SLD).

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а НАТАЦА КОВАЧЕВИЋ - КОСТИЋ

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Превентивна улога имунолошког ка-
рдиовертер, дефибрилатора код болесника
са исхемијском болешћу срца и оорто-
кортарним бајпасом"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 28.08.2013.

Ковачевић-Костић Н.

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада

Име и презиме аутора НАТАША КОВАЧЕВИЋ-КОСТИЋ

Број уписа _____

Студијски програм КАРДИОЛОГИЈА

Наслов рада "Превентивна уградња имплантата дилатног кардио-вертебралног дефидрилатора код болесника са исхемијском болешћу срца и спорим коронарним артеријским

Ментор Проф. др Јоран Младеновић

Потписани Ковачевић-Костић Наташа

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 28.08.2013.г.

Ковачевић-Костић Н.

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Тривентна она уграђа и шифривајалног ка-
рдиоверитер сифиривајалног ког дилесника са
исхелујасоли дилеснику срца и одригокоронарних
која је моје ауторско дело. ојасоли“

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 28. 08. 2013. г.

Ловишевић Косовић Н.