

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandar Đ. Mikić

**HIRURŠKO LEČENJE BOLESNIKA SA
TROSUDOVNOM KORONARNOM
BOLESTI, KOJI SU RAZLIČITO TRETIRANI
U AKUTNOM INFARKTU, IZAZVANIM
OKLUZIJOM DESNE KORONARNE
ARTERIJE**

doktorska disertacija

Beograd, 2012.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Aleksandar Đ. Mikić

**SURGICAL TREATMENT PATIENTS WITH
THREE VESSEL CORONARY DISEASE,
WHO HAD DIFFERENT TREATMENT IN
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION,
PROVOKED WITH OBSTRUCTION OF
RIGHT CORONARY ARTERY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Mentor:

Prof. dr Petar Đukić
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Mile Vraneš
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Doc. dr Arsen Ristić
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Predrag Petrović
redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

Datum odbrane:

Ova disertacija je rezultat timskog rada u poslednje tri godine. Tokom njene izrade imao sam veliku i prijateljsku pomoć i podršku kolega sa Klinike za kardiohirurgiju i Klinike za kardiologiju KCS.

Osećam obavezu i želju da se zahvalim:

Prof. dr Petru Đukiću, mom mentoru i učitelju, na inicijativi, organizaciji i prihvatanju zajedničke ideje u izradi ove disertacije. Kardiohirurška, i ne samo kardiohirurška, mudrost, znanje, odmerenost i strpljenje Prof. dr Petra Đukića, mnogo su mi značili tokom dve decenije zajedničkog rada.

Prof. dr Miletu Vranešu mom učitelju, čija prijateljska i stručna pomoć mi je bila od velike koristi.

Zahvaljujem se dr Mladenu Kočici, Doc.dr Milošu Velinoviću, Asist. dr Svetozaru Putniku, i svim mlađim kolegama sa Klinike za kardiohirurgiju, sa kojima sam svakodneвно radio u operacionoj sali.

Zahvaljujem se kolegama sa Klinike za kardiologiju, koji su sa velikim razumevanjem i entuzijazmom prihvatili ovaj projekat, Akademiku Prof. dr Miodragu Ostojiću, Prof. dr Petru Seferoviću, Doc.dr Goranu Stankoviću, dr Vesni Radojković, dr Radici Pešić, dr Snežani Stević, Doc.dr Ivani Nedeljković i dr Gordani Draganić.

Zahvaljujem se Asist. Dr Nataši Milić, za pomoć pri statističkoj obradi podataka.

Posebno se zahvaljujem dr Marku Šamanoviću, dr Milošu Matkoviću i dr Dejanu Lazoviću, mojim mlađim kolegama, sa Kinike za kardiohirurgiju, koji su mi nesebično i strpljivo pomogli prilikom sakupljanja literature i kontrole operisanih bolesnika.

Doktorsku disertaciju posvećujem porodici Svetlani, Andrei i Nikoli, sa mislima okrenutim roditeljima, onima koji su bili pre mene i oni koji dolaze posle nas. Njihovo strpljenje, razumevanje i ljubav su mi dragoceni.

HIRURŠKO LEČENJE BOLESNIKA SA TROSUDOVNOM KORONARNOM BOLESTI, KOJI SU RAZLIČITO TRETIRANI U AKUTNOM INFARKTU, IZAZVANIM OKLUZIJOM DESNE KORONARNE ARTERIJE

REZIME

Ishemijska bolest srca je od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) definisana kao "oštećenje srca, akutno ili hronično, koje nastaje zbog smanjenja ili prestanka dotoka krvi u srčani mišić, kao posledica patoloških promena u koronarnim arterijama". Nastaje usled neadekvatnog odnosa između potrebe i snabdevenosti srčanog mišića krvlju.

Prema podacima SZO, svake godine u svetu umire od kardiovaskularnih bolesti 17 miliona ljudi, što čini oko 30% ukupnog mortaliteta. Od toga, kod 43% bolesnika uzrok smrti je koronarna bolest. Razumljiv je pojačan interes za njeno izučavanje, blagovremenu prevenciju, ranu dijagnozu i adekvatno lečenje. Bolest je višestruki problem za privredu svake zemlje. Prvo, pogađa najproduktivniji deo stanovništva petu i šestu deceniju, sa tendencijom obolevanja u četvrtoj deceniji, dovodeći do njihovog odsustva sa posla. Drugo, dovodi do invalidnosti, delimične ili potpune nesposobnosti za rad. Treće, savremeno lečenje je veliki trošak za budžet svake zemlje.

Akutni infarkt miokarda (AIM) je jedan od vodećih kliničkih problema, kako u smislu tretmana, tako i u organizaciji zdravstvene službe, širom sveta. Stalni porast akutnih formi ishemijske bolesti srca, njegov maligni potencijal, visoka stopa smrtnosti i invaliditeta preživelih, svrstava ovo oboljenje u najvažnije probleme društva. Osim direktnog učinka savremenih terapijskih postupaka, na tok i prognozu AIM utiču i mere organizacije zdravstvene službe. Rano pronalaženje obolelih od AIM i dobra komunikacija primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvena službe. U poslednje tri decenije intrahospitalni mortalitet zbog AIM je značajno smanjen.

Primena reperfuzione terapije, ponovno uspostavljanje protoka kroz koronarnu arteriju, pre nego što se razvila kompletna nekroza, je revolucionarno promenilo

prognozu bolesnika sa AIM. Primarni cilj svake reperfuzione terapije je spašavanje miokarda. Na veličinu infarktne zone utiče trajanje koronarne okluzije, razvijenost kolateralne cirkulacije i prethodno stanje miokarda.

U proseku kod AIM oko 30% miokarda leve komore je u ishemiji i u riziku od nekroze. Zahvaljujući reperfuzionoju terapiji i kolateralnom krvotoku, obično strada oko 14% miokarda, a više od 50% je spašeno. Efekat reperfuzije zavisi od dva faktora: 1. ostvarena prohodnost, odnosno kvalitet protoka direktno utiče na oporavak miokarda, zatim na rizik od reokluzije, preživljavanje, na udaljene rezultate; 2. skraćivanje vremena od početka bola do primene reperfuzije je suštinski terapijski cilj, jer bukvalno "vreme je miokard", odnosno "vreme je život".

Primenom fibrinolitika postignuta je redukcija mortaliteta za 18% u odnosu na placebo preparat. Na efekat reperfuzije, pored vremena, utiče i vrsta fibrinolitika.

Krajem prošlog veka započeo je ekspanzivni razvoj percutanih koronarnih intervencija (PCI). 1994.godine izjednačen je broj koronarnih bolesnika koji su lečeni PCI i hirurškom revaskularizacijom. Danas je taj broj utrostručen u korist PCI procedura. Vrlo brzo PCI procedura je uvedena u terapiju AIM, kao reperfuziona terapija i postala superiorna u odnosu na fibrinolitičku terapiju. Prednosti primarne PCI su višestruke u odnosu na fibrinolitičku terapiju. Osnovni mehanizam smanjenja mortaliteta PCI u odnosu na fibrinolitičku terapiju je: brža reperfizija i veći procenat uspešne rekanalizacije infarktne arterije sa uspostavljanjem normalnog TIMI-3 koronarnog protoka.

Dokazana superiornost PCI u AIM, u odnosu na fibrinolitičku terapiju je bila polazna pretpostavka autora ove teze, da bolesnici sa trosudovnom koronarnom bolesti, koji su u AIM nastalom zbog okluzije desne koronarne arterije, tretirani PCI, nakon hirurške revaskularizacije imaju bolji rezultat lečenja u odnosu na bolesnike sa trosudovnom koronarnom bolesti, koji su u AIM lečeni fibrinolitičkom terapijom, a potom revaskularizovani. Druga pretpostavka je da različiti tretman u AIM, nema uticaja na operativni i rani postoperativni morbiditet i mortalitet.

Ova teza je sprovedena u vidu prospektivne studije, na Klinici za kardiohirurgiju i Klinici za kardiologiju KCS, u periodu od 01.09.2009.godine do 01.03.2011.godine. Studija obuhvata 90 bolesnika, koji su izabrani metodom slučajnog izbora, koji su

preležali AIM zbog okluzije desne koronarne arterije, a nakon operavka, hirurški su revaskularizovani zbog postojanje trosudovne koronarne bolesti. Podeljeni su u dve grupe po 45 bolesnika. Prvu, hibridnu grupu, čine bolesnici koji su u AIM tretirani PCI. Drugu, kontrolnu grupu, čine bolesnici koji su u AIM tretirani fibrinolitičkom terapijom.

Naši rezultati, obe reperfuzione terapije, su dobri i saglasni su sa publikovanim studijama, gde je uspešnost reperfuzione PCI 80-90%, a fibrinolitičke 40-70 % u zavisnosti od vrste leka.

Nakon operavka od AIM, svi bolesnici iz obe grupe su operisani, zbog postojanja trosudovne koronarne bolesti. Pored kliničkog pregleda i koronarografije sa ventrikulografijom, u cilju evaluacije preoperativnog stanje bolesnika, kod svih je uradjen elektrokardiografski pregled (EKG) i transtorakalnihokardiografski pregled srca (TTE).

U revaskularizaciji je primenjena konvencionalna ili off pump tehnika. U kontrolnoj grupi ispitanika, korišćen je veći broj graftova u ravaskularizaciji, nego u hibridnoj (3 prema 2), ali pomenuta razlika nije dostigla značajnost. U neposrednom postoperativnom toku zastupljenost komplikacija (infekcija operativne rane, krvarenje, pleuralni izliv, nestabilnost grudne kosti, prolazni poremećaji srčanog ritma) kod bolesnika u kontrolnoj i hibridnoj grupi nije bila značajno različita. Njihova incidenca se značajno ne razlikuje od incidence ranih komplikacija, kod drugih kardiohirurških procedura.

Nakon operativnog lečenja, bolesnici su periodično kontrolisani, nakon mesec dana, nakon tri i nakon šest meseci.

Zaključak ove studije je da ne postoji značajna razlika, između grupe bolesnika sa trosudovnom koronarnom bolesti koji su u AIM nastalom zbog okluzije desne koronarne arterije tretirani PCI i grupe sa trosudovnom koronarnom bolesti, koji su u AIM tretirani fibrinolitičkom reperfuzionom terapijom, u pogledu učestalosti operativnih i neposrednih postoperativnih komplikacija. Analizom podataka prikupljenih tokom perioda tromesečnog i šestomesečnog praćenja, konstatovan je značajan funkcionalni napredak bolesnika u obe grupe, bez značajne razlike u napretku među grupama. U našoj studiji rezultati NYHA klasifikacije su potpuno

potvrđeni dobrim rezultatima ergometrijskog i ehokardiografskog ispitivanja na kontrolnim pregledima. Izvesne razlike među grupama su uticale na oporavak bolesnika i dovele do značajnih razlika u zastupljenosti neadekvatnog oporavka, među grupama. Statističkom analizom kao prediktor lošijeg oporavka operisanih bolesnika identifikovana je pripadnost kontrolnoj grupi. Nakon reperfuzione terapije, hirurška revaskularizacija je uticala na pozitivan trend oporavka bolesnika u obe grupe. Polazna osnova i krajnji domet oporavka su različiti među grupama. Ta razlika je posledica različitog efekta reperfuzione terapije.

Tokom šestomesečnog perioda praćenja nije konstatovan značajan mortalitet, niti njegova različita incidenca među grupama.

U našoj studiji, bolesnici koji su u AIM tretirani primarnom PCI tehnikom, hibridna grupa, u 93% su oslobođeni komplikacija nakon revaskularizacije, tokom šestomesečnog perioda praćenja. U kontrolnoj grupi, gde je primenjena fibrinolitička terapija u AIM, bolesnici su u 76% oslobođeni rizika od komplikacija, nakon revaskularizacije.

Ova studija je još jedan jasan dokaz superiornosti PCI procedure u odnosu na fibrinolitičku terapiju kod bolesnika u AIM.

KLJUČNE REČI:

Akutni infarkt miokarda, perkutane koronarne intervencije, fibrinolitička terapija, hirurška revaskularizacija miokarda

NAUČNA OBLAST:

Hirurgija

UŽA OBLAST:

Kardiohirurgija

SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH THREE VESSEL CORONARY DISEASE, TREATED DIFFERENTLY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, CAUSED BY RIGHT CORONARY ARTERY OCCLUSION

SUMMARY

According to World Health Organisation (WHO), ischemic heart disease is acute or chronic heart damage, caused by the reduction or cessation of blood flow to the heart muscle, as a consequence of pathological changes of the coronary arteries. The disease occurs due to improper relationship between need and supply of the heart muscle with blood. According to the WHO, each year, worldwide, 17 million people die from cardiovascular disease, which is about 30% of total mortality. Of these, in 43% of the patients the cause of death was coronary heart disease. Therefore, the growing interest in the study, timely prevention, early diagnosis and adequate treatment is understandable. Coronary heart disease is a multiple problem for the economy of each country. First, the most productive segment of the population, in fifth and sixth decade is affected, with the tendency of the disease in the fourth decade. This leads to their absence from the work. Second, the disease causes disability and partial or complete inability to work. Third, modern treatment is a major expense for the budget of each country.

Acute myocardial infarction (AMI) is a major clinical problem, both in terms of treatment, and in the organization of health services, around the world. The constant increase of the acute forms of ischemic heart disease, its malignant potential, high rates of mortality and disability, classifies this disease in the most important problems of the society. Besides direct effect of the modern therapy, course and prognosis of AMI depend on health services organisation. Early diagnosis of AMI and good communication between primary, secondary and tertiary health services??. In the last three decades, hospital mortality after AMI is significantly reduced.

Administration of the reperfusion therapy and restoration of the blood flow through the coronary artery, before complete necrosis developed, revolutionary

changed the prognosis in patients with AMI. The primary aim of any reperfusion therapy is myocardium salvage. The size of the infarct zone depends on the duration of coronary occlusion, development of collateral circulation and previous myocardium state. On average in AMI, about 30% of the left ventricular myocardium is ischemic and in the risk of necrosis. Thanks to the reperfusion therapy and collateral blood flow, usually suffers about 14% of the myocardium, and more than 50% is rescued.. Reperfusion effect depends on two factors: 1. Achieved patency or flow quality directly affects myocardium recovery, reocclusion risk, survival and remote results. 2. Shortening the time from the beginning of the pain to the administration of the reperfusion therapy is an essential objective, because literally, "time is myocardium" or "Time is life."

The fibrinolysis reduced mortality for 18%, compared to the placebo agents. Besides duration, reperfusion effect depends on the types of fibrinolytic agents.

At the end of the last century, expansion of percutaneous coronary interventions (PCI) began. In 1994 the number of coronary patients who were treated with PCI and CABG was equal. Today, that number is tripled in favor of PCI procedures. In no time, PCI has become therapeutic procedure in the AIM, as a reperfusion therapy, and has become superior to fibrinolytic therapy. The benefits of primary PCI are multiple compared to fibrinolytic therapy. The basic mechanism of mortality reduction in patients treated with PCI compared to thrombolytic therapy is: faster reperfusion and a higher percentage of successful recanalization of the infarcted artery with restoration of normal TIMI-3 coronary flow.

The basic premise of this thesis, has been proven superiority of PCI in AMI, compared to fibrinolytic therapy. Patients with three vessel coronary disease who were treated with PCI, after surgical revascularization, in AIM caused by occlusion of the right coronary artery, showed a better result of treatment than patients with three vessel coronary disease who were treated with fibrinolytic agents in AIM, and then revascularized. Second premise suggests that the different treatment of AMI, has no influence on the operative and early postoperative morbidity and mortality.

This research was conducted as a prospective study at the Department of cardiacsurgery and Department of cardiology, Clinical Centre of Serbia, during the

period from 01.09.2009. to 01.03.2011. This randomized study included 90 patients after AMI, caused by right coronary artery occlusion. After recovery, patients were surgically revascularized because of the existence of three-vessel coronary disease. Patients were divided into two groups of 45 patients. Patients who were treated with PCI in AIM were included into first, hybrid group. Second, control group was consisted of the patients who were treated with fibrinolytic therapy in AIM.

Results obtained in this study are good and correspond with the results obtained in the published studies, where the success of reperfusion PCI is 80-90% and 40-70% after fibrinolytic reperfusion, depending on the type of drug. After recovery, all patients from both groups, were surgically revascularized, because of the existence of three-vessel coronary disease. In order to evaluate the postoperative condition of the patients, clinical examination, coronarography with ventriculography, electrocardiography and transthoracalechocardiography were performed.

A conventional or off-pump technique were used for revascularisation. More grafts were used in the control group compared to the hybrid (3:2), but with no significant difference. We found no significant difference in the prevalence of complications (operative wound infections, bleeding, pleural effusion, instability of the sternum, transient disturbances of heart rhythm) during the early postoperative period, between control and hybrid group. There is no significant difference in incidence of the early complications, between revascularisation and other cardiac surgery procedures.

Control examinations were performed one, three and six months after surgery. We concluded that there was no significant difference, regarding the frequency of operative and immediate postoperative complications, between the patients with three vessel coronary disease who were treated with PCI in AIM, caused by right coronary artery occlusion and those with three vessel coronary disease who were treated with fibrinolytic reperfusion therapy. The results obtained during the three-month and six-month follow-up period showed significant functional improvement in the both groups of patients, with no significant difference between groups. In our study, NYHA classification results are fully confirmed with the good results of ergometric and echocardiographic examination at control visits. Some differences

between the groups affected the recovery of the patients and led to the significant differences in the prevalence of inadequate recovery, between groups. Statistical analysis showed that belonging to the control group was a predictor of poor recovery. After reperfusion therapy, surgical revascularization led to better recovery of patients in both groups. The starting point and the ultimate goal of recovery were different between groups. This difference resulted from the various effects of the reperfusion therapy.

During the six-month follow-up period, we found no significant mortality, or significant difference in mortality incidence, between groups. During the six month follow-up period, we found no complications in 93% of the patients who were treated with primary PCI in AMI. There were no complications after revascularization in 76% of the patients from the control group, patients were treated with fibrinolytic therapy in AIM. This study is another clear proof of the superiority of PCI procedures compared to fibrinolytic therapy in patients with AMI.

KEY WORDS:

Acute myocardial infarction, percutaneous coronary interventions, fibrinolytic therapy, surgical coronary revascularization

SCIENTIFIC FIELD:

Surgery/ Cardiac surgery

SADRŽAJ:

I UVOD	1
1. OPŠTI DEO.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA - KORONARNE BOLESTI.....	2
3. ANATOMIJA KORONARNIH ARTERIJA.....	3
4. ATEROSKLEROZA.....	7
5. KLASIFIKACIJA KORONARNE BOLESTI.....	12
6. AKUTNI INFARKT MIOKARDA.....	16
7. HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA.....	31
II HIPOTEZA	39
III CILJ RADA	40
IV METODOLOGIJA	41
1. MATERIJAL.....	41
2. METOD RADA.....	41
A. TRETMAN U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA.....	41
B. HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA.....	42
C. KONTROLNI PREGLEDI.....	43
D. PROTOKOL PRAĆENJA.....	43
E. STATISTIČKA ANALIZA.....	45
V REZULTATI	46
VI DISKUSIJA	76
VII ZAKLJUČAK	88
VIII LITERATURA	90

I UVOD

1.OPŠTI DEO

Ishemijska bolest srca je od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) definisana kao "oštećenje srca, akutno ili hronično, koje nastaje zbog smanjenja ili prestanka dotoka krvi u srčani mišić, kao posledica patoloških promena u koronarnim arterijama".¹ Nastaje usled neadekvatnog odnosa između potrebe i snabdevenosti srčanog mišića krvlju.

U većini slučajeva ishemijska bolest srca (koronarna bolest) je uzrokovana aterosklerotičnim promenama koronarnih arterija. Iako se javlja i kod mlađih osoba, ateroskleroza je bolest starenja. Razumljiva je sve veća učestalost, kako se produžava životni vek. Jasno definisani faktori rizika, takođe dovode do veće učestalosti. Poslednjih decenija prošlog veka, registrovano je dramatično povećanje učestalosti koronarne bolesti, pa ona danas predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu. Ipak, početkom ovog veka, učestalost je u SAD-u i razvijenijim zemljama zapadne Evrope smanjena, pravovremenim otkrivanjem faktora rizika i primenom mera primarne i sekundarne prevencije. Razvijanje programa fizičke aktivnosti i pravilne ishrane, redukcija pušačke populacije na ispod 15% stanovništva, kao i intenzivna terapija hipertenzije i dijabetesa, uticali su na godišnje smanjenje učestalosti ove bolesti u SAD za 6%.²

Kliničke manifestacije su nepredvidljive, klinički tok je različit, a neželjena smrt često je iznenadna i neočekivana. Prepoznavanje ishemijske bolesti srca u bilo kom kliničkom obliku je važno, jer postojanje minimalnih simptoma može ukazati na ozbiljnu bolest.

Poslednje decenije prethodnog i početkom ovog veka, uvodjenjem u kliničku praksu novih dijagnostičkih i terapijskih, kardioloških i kardiohirurških procedura, dovelo je do značajnog napretka u lečenju ovih bolesnika. Lečenje ishemijske bolesti srca sada predstavlja jedan od najvećih izazova u savremenoj kardiologiji i kardiohirurgiji. Savremena farmakološka terapija, nove invazivne perkutane koronarne intervencije i usavršene kardiohirurške operacije u znatnoj meri su

promenile shvatanje mehanizma koronarne bolesti, način zbrinjavanja i prognozu ovih bolesnika.

2. EPIDEMIOLOGIJA - KORONARNE BOLESTI

Epidemiologija bolesti srca i krvnih sudova postala je jedna od najbitnijih oblasti epidemiološke nauke i prakse, zbog ključnog udela ove bolesti u sveobuhvatnom morbiditetu i mortalitetu svetskog stanovništva.³

Na prelazu iz jednog u drugi vek svedoci smo tzv. epidemiološke tranzicije u kojoj kardiovaskularni bolesnici postaju glavni medicinski i javnozdravstveni problem. Dok je početkom 20.veka od kardiovaskularnih bolesti umiralo manje od 10% stanovništva, početkom 21.veka ova oboljenja su uzrok smrti kod jedne trećine bolesnika širom sveta, blizu 40% u visoko razvijenim, a oko 28% u nisko i srednje razvijenim zemljama.³ Od toga, kod 43% bolesnika uzrok smrti je koronarna bolest.⁴ Pouzdani rezultati o njenoj učestalosti se prikupljaju iz epidemioloških i kliničkih studija, iz registara.^{5,6}

Prvi put koronarna bolest je opisana kao epidemija šesdesetih i ranih sedamdesetih godina prošlog veka, kada je broj obolelih dostigao vrhunac. Vrlo brzo postaje ozbiljna pretnja stanovništvu.^{7,8} Produžen životni vek, uticaj pušenja, ishrana bogata mastima, stresan posao i fizička neaktivnost doveli su do toga, da koronarna bolest postane vodeći uzrok smrti u najvećem broju razvijenih zemalja.^{9,10}

Nekoliko paralelnih tranzicija, kao što su ekonomska, demografska i socijalna, bitno su uticale na zdravstvene promene populacije, tokom poslednjih decenija. Produženje životnog veka dovodi do promene starosnog profila svetskog stanovništva. Postoji procena da će se narednih godina populacija ljudi sa ≥ 65 godina uvećavati više nego bilo koja druga u svim regionima sveta. U 2002.godini je činila 7% od ukupnog stanovništva, a predviđa se da će se taj broj udvostručiti do 2020.godine, a utrostručiti do 2050.godine.⁵ Poslednjih decenija prošlog veka kardiovaskularne bolesti su bile vodeći uzrok smrti u razvijenim zemljama, a od 2001.godine postaju vodeći uzrok smrti i u zemljama u razvoju.⁶ U tim zemljama

dolazi do globalnog preokreta obolevanja od zaraznih ka obolevanju od nezaraznih bolesti. Produžen je životni vek, poboljšani su uslovi života. Ekonomski momenat je povoljno uticao na smanjenje mortaliteta od bolesti uzrokovanih infektivnim agensima i nedovoljnom ishranom.⁶

Danas postoje tri osnovne, komplementarne strategije koje su u stanju da redukuju morbiditet i mortalitet od koronarne bolesti. Prvo, prevencijom javnog zdravlja može se smanjiti teret od faktora rizika. To podrazumeva: kontrolu populacije kroz sistematske preglede, edukativne kampanje, kampanje protiv pušenja. Druga strategija podrazumeva identifikovanje u opštoj populaciji podgrupe koje će imati najviše koristi od preventivnih jeftinih mera, kao što je prevencija hipertenzije i povišenog holesterola. Treća strategija je usmerena na skupe metode i na prevenciju kod onih koji već imaju manifestnu koronarnu bolest. Za sada su samo visoko razvijene zemlje u mogućnosti da sprovedu sve tri strategije simultano.¹¹

Obzirom na prisutnu značajno razvijenu primarnu prevenciju, veliku terapijsku mogućnost i razvijenu sekundarnu prevenciju, nivo mortaliteta blago opada, bez obzira na povećanu starost populacije u razvijenom svetu. Mnogi danas prežive akutnu manifestaciju koronarne bolesti, infarkt srčanog mišića, uz minimalne sekvela, što ranije nije bio slučaj. Pedesetih godina smrtni ishod je zabeležen kod trećine bolesnika sa akutnim infarktom srčanog mišića. Danas je ta smrtnost prepolovljena, iako su bolesnici stariji i imaju teži oblik koronarne bolesti.¹¹

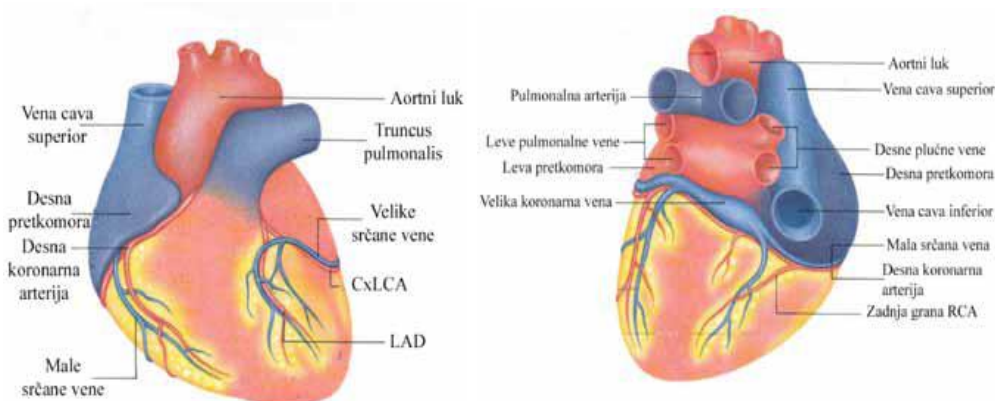
U svetlu tog napretka prisutna je i dalje zabrinjavajuća činjenica, bolest napada muškarce u najboljim životnim godinama, tokom četvrte i pete decenije života. Žene su pošteđene za oko 10 godina u odnosu na muškarce. I dalje je ishemijska bolest najčešći uzrok smrti, kod osoba starijih od 45 godina, a kod muškaraca nakon 35 godina života.^{2,12}

3. ANATOMIJA KORONARNIH ARTERIJA

Kod osobe prosečne težine, 70kg, masa srca je 300grama.¹³ Polovinu te mase čini masivni zid leve komore. U toku svakog dana srce ostvari u proseku oko 100.000

otkucaja.¹³ Za potrebe periferije, skladnim odnosom povratne sprege, regulisan je broj otkucaja srca. Srce se ponaša kao centralna pumpa, a za svoje potrebe koristi samo 4% minutnog volumena. Periferiji isporučuje ostalih 96%.¹³ Zato, srce možemo smatrati slugom perifernih sistemskih tkiva. Impresivan je svakodnevni učinak srčanog mišića, a to ne bi moglo da se postigne bez adekvatnog koronarnog protoka. Srce snabdevaju krvlju dve koronarne arterije: leva (a. coronaria sinistra) i desna (a. coronaria dextra).

Leva i desna koronarna arterija su prve dve bočne grane uzlazne aorte. Polaze iz početnog proširenog dela aorte (bulbus aortae), čiji zid zajedno sa levim ili desnim polumesečastim listićem zaklapa odgovarajući Valsavin aortni sinus. Orificijumi koronarnih arterija su obično smešteni u gornjoj trećini Valsavinih sinusa, ali su varijacije njihovog položaja moguće i česte. Zbog kosog položaja ravni aortne valvule, orificijum leve koronarne arterije se nalazi



Slika 1. Prednji i zadnji aspekt koronarne cirkulacije srca (James TN¹⁵)

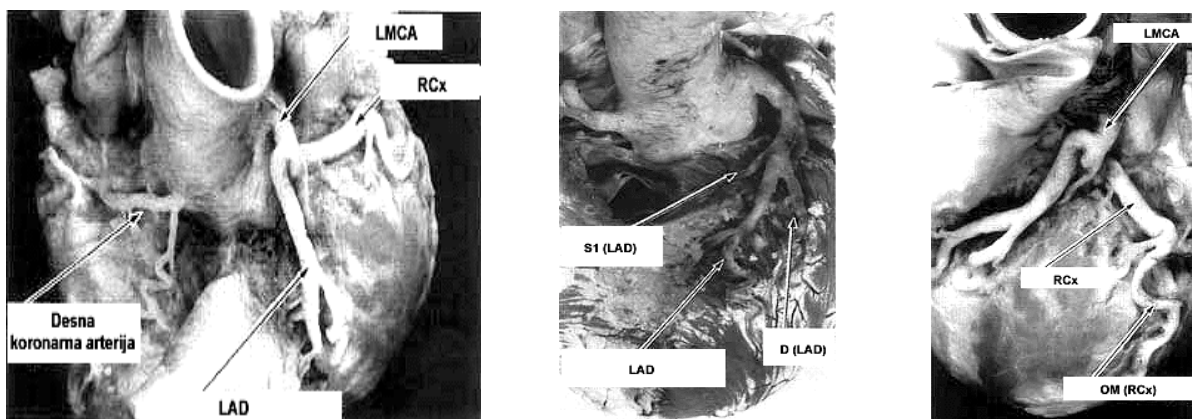
iznad i pozadi, u odnosu na orificijum desne. U anatomskom smislu postoje dva sistema koronarne arterijske cirkulacije: sistem leve i sistem desne koronarne arterije. U kardiohirurškoj praksi koronarna cirkulacija se deli na tri sistema, od kojih dva nastaju iz glavnog stabla leve koronarne arterije (LMCA): sistem prednje descendente arterije (LAD) i sistem cirkumfleksne arterije (Cx). Treći sistem čini desna koronarna arterija (RCA).

Pojam "koronarne dominacija" (desni ili levi tip) se obično odnosi na to kojoj od arterija pripada zadnja descendenta grana (pd), a ne odnosi se na veličinu arterija. Desna dominacija je prisutna u oko 85-90% individua.¹³

Leva koronarna arterija izlazi iz zadnjeg (levog) Valsalvinog sinusa i formira glavno stablo

LMCA. Odmah po nastanku skreće ulevo i ide oko baze pulmonalne arterije. Obično je kratko

10-20mm. Nekada može da dostigne i dužinu od 40mm.¹³ U retkim slučajevima, oko 1%,



Slika 2. Leva i desna koronarna arterija srca sa svojim granama (Little RC¹³)

glavno stablo može da nedostaje i tada u levom Valsalvinom sinusu postoje dva zasebna orificijuma prednje descendente i cirkumfleksne arterije, fenomen "dvocevke".¹⁴ U najvećem broju slučajeva LMCA se deli na dve grane približno istog dijametara: prednje descendente arteriju i cirkumfleksnu arteriju. Trifurkacija i brojnije grananje LMCA je ređa pojava. LAD nakon bifurkacije nastavlja pravac LMCA, napred i nadole u prednjoj interventrikularnoj brazdi, prema vrhu srca. Ova grana leve koronarne arterije daje sledeće grane: dijagonalne, septalne i desne ventrikularne. Dijagonalne arterije, kojih ima 2-6, pružaju se anterolateralnom površinom leve komore i vaskularizuju taj deo leve komore. Septalne grane se odvajaju pod pravim uglom u ventrikularnom septumu. Obično ih je 3-5 i snabdevaju prednje 2/3 ventrikularnog septuma.¹⁴ Desne ventrikularne grane ne moraju uvek da budu prisutne, ako ih ima snabdevaju krvlju zid desne komore. Retko LAD može da obiđe vrh srca i nastavi svoj tok zadnjom interventrikularnom brazdom. Cx arterija se odvaja od LMCA pod pravim uglom u odnosu na LAD. Ide ispod i ispred leve aurikule, ulazeći u atrioventrikularni žleb. U 85% se završava u blizini tupe ivice leve komore, a u oko 15 % nastavlja zadnjim delom, dajući zadnju

descendentnu granu, dominacija levog sistema. Grane Cx arterije su obtuzno marginalne arterije, koje snabdevaju krvlju lateralni deo leve komore.

Stablo desne koronarne arterije izlazi iz prednjeg (desnog) Valsalvinog sinusa, zatim prolazi između truncusa pulmonalisa i aurikule desne pretkomore i ulazi u desni deo atrioventrikularne brazde. Prelazeći preko oštre ivice desne komore, nastavlja zadnjom stranom srca i deli se na zadnje descendentnu i na posterolateralnu arteriju. Zadnje descendentna arterija ide zadnjom interventrikularnom brazdom srca i iscrpljuje se na različitoj udaljenosti od vrha srca. Na svom putu, ova arterija daje septalne grane, koje vaskularizuju zadnju trećinu septuma.

Leva i desna koronarna arterija prolaze kroz površinu epikardijuma srca, a njihove manje grane penetriraju slojeve od epikarda prema endokardu i pri tome daju bogatu mrežu kapilara. Mada se koronarne arterije, u anatomskom smislu, smatraju terminalnim arterijama, postoji značajna povezanost između grana iste koronarne arterije *homokolatralne* i grana različite koronarne arterije *heterokolaterale*. U fiziološkim uslovima, kolateralni krvni sudovi su malog kalibra i kroz njih protiče mala količina krvi. U slučaju stenozе i obstrukcije magistralnih sudova, kolateralni krvotok se razvija u znatnoj meri, u roku od nekoliko nedelja i kroz njega protiče značajnija količina krvi. RCA i LAD grade bogatu kolateralnu mrežu, preko septalnih grana. Pored toga, infundibularna (konusna) grana RCA, koja se odvaja od njenog početnog dela i ide preko baze infundibuluma desne komore, može da bude spasonosna kolateralna za proksimalno okludiranu LAD (Viuzenov prsten).¹⁴ Kugelova arterija je anastomotska grana između početnog dela RCA i Cx. Ova arterija može učestvovati u vaskularizaciji atrio-ventrikularnog čvora.¹⁴

Arterija za SA čvor nastaje od RCA u 55% slučajeva, a u 45% od Cx ili od LMCA.¹⁵ Arterija za AV čvor potiče obično od dominantne arterije, što znači u oko 85% od desne koronarne arterije.¹⁵ I Kugelova grana može učestvovati u vaskularizaciji AV čvora. Hissov snop i početni delovi leve i desne grane snopa, vaskularizovani su od AV nodalne arterije. Ostatak grana i septalna Purkinjeova arborizacija su vaskularizovani od septalnih grana LAD. Anterolateralni papilarni mišić

vaskularizuju grane LAD, a posteromedijalni mišić grane RCA, a ređe grane Cx arterije.

Koronarna cirkulacija je specifična. Ima oblik faznog protoka i uslovljena je: 1) pulsним aortnim pritiskom, 2) otporom protoku u fazi sistole, kada postoji ekstravaskularna kompresija koronarki. Regulacija koronarne cirkulacije je kompleksna. Regulisana je u najvećoj meri promenama u koronarnoj rezistenciji, koja može biti unutrašnja i spoljašnja. Unutrašnja rezistencija je determinisana tonusom glatko mišićnih ćelija koronarnih arteriola. Postoje tri regulatora tonusa koronarnih arteriola: 1) *metabolički* - vazodilatatorni sistem, 2) *neurogeni* kontrolni sistem - kako vazokonstriktorni tako i vazodilatatorni i 3) *vaskularni endotel* - koji može delovati vazokonstriktorno i vazodilatatorno. Spoljašnja rezistencija je rezultat ekstravaskularne kompresije, odnosno mehaničkog efekta srčane kontrakcije na koronarne arteriole u vreme sistole.

4. ATEROSKLEROZA

Miokardna ishemija nastaje kao rezultat pojave neravnoteže između potrebe miokarda za kiseonikom i snabdevanja miokarda kiseonikom putem koronarne cirkulacije. Po Lucariniju i Picanu miokardna ishemija može da nastane na tri načina: 1) zbog suženja epikardijalnog dela koronarne cirkulacije; 2) hipertrofije miokarda koja nije praćena povećanjem cirkulacije i; 3) zbog promena u mikrocirkulaciji. U patogenezi miokardne ishemije može da bude uključen samo jedan ili kombinacija dva, pa i sva tri mehanizma.¹⁶ Ateroskleroza, kao pretežno degenerativno oboljenje krvnih sudova, sa svojim komplikacijama je vodeći uzročnik.¹⁷

Robbins je definisao aterosklerozu na sledeći način: "U osnovi, ovaj poremećaj se sastoji iz stvaranja fokalnih, uzdignutih plakova koji se sastoje iz fibrozno masnog materijala, ili zadebljanja koja se nazivaju ateromi i koji se nalaze u intimi i unutrašnjem delu medije arterije. Sa napredovanjem ovog poremećaja ateromi podležu različitim komplikacijama: kalcifikaciji, unutrašnjem krvarenju, ulceraciji i ponekad se na njima nadovezuje proces tromboze.¹⁸

U preko 95% slučajeva, koronarna bolest je uzrokovana aterosklerotičnim promenama na koronarnim arterijama.¹⁹ Drugi uzroci ovog oboljenja su sifilis, različiti oblici arteritisa, embolija koronarnih arterija, oboljenja vezivnog tkiva (sistemski lupus eritematodes).

Izuzetno, spazam koronarki može biti razlog miokardne ishemije.¹⁹

Ateroskleroza kao degenerativni proces, neposredno je vezan za proces starenja i javlja se

sve češće, ukoliko je bolesnik u poodmaklim godinama. Ipak, pojava ateroskleroze nije neizbežna, jer postoji izvestan procenat osamdesetogodišnjaka koji imaju minimalne ili nemaju uopšte znake koronarne ateroskleroze na obdukciji.¹⁹ Uz kijavicu i oboljenja desni, ateroskleroza je danas najčešće oboljenje ljudi u svetu.¹⁹ Počinje vrlo rano, već u drugoj deceniji života. Ove lezije su rane i klinički neme, a potencijalno reverzibilne. Ispitivanja, vršena u ratu u Koreji, pokazala su da su početni znaci ateroskleroze koronarnih arterija pronađeni u 75% mladih vojnika, poginulih u borbi.¹⁹ Kasne lezije se nalaze u punom razvoju bolesti i javljaju se tokom četvrte i pete decenije života.¹⁹

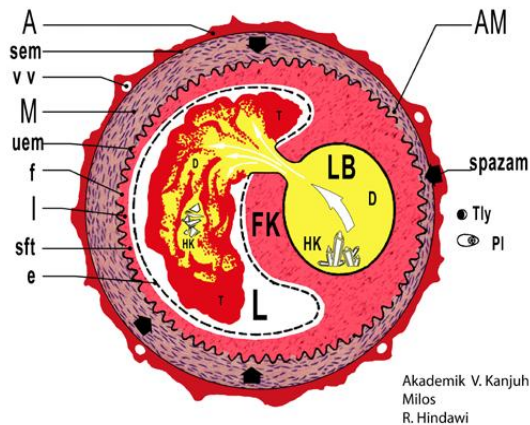
Ateroskleroza je hronična bolest velikih elastičnih, elastično-mišićnih i mišićnih arterija, sa progresivnim tokom. Histološko ispitivanje građe arterijskih krvnih sudova ukazuje na to da se zidovi arterija sastoje od tri koncentrično postavljena dela: intime, medije i adventicije. Endotel je deo intime najbliži lumenu arterije. Čini ga jednoćelijski sloj sa specifičnim i složenim biohemijskim karakteristikama. Endotel je organ, koji ima izuzetnu važnost u regulaciji vaskularnog metabolizma i tinusa arterija. Važna je njegova uloga i u procesima koagulacije, kako u fiziološkim, tako i u patološkim stanjima. U intimi je moguća pojava "nagomilanih" glatko mišićnih ćelija. Ovakva mesta nazivaju se ekscentrična adaptivna intimalna zadebljanja i obično su predilekciona mesta za pojavu aterosklerotskih promena, uključujući i mesta grananja arterija.¹⁹ Ateroskleroza primarno pogađa intimu arterija, zato se i smatra, da je to "bolest intime".²⁰ U osnovi njenog nastanka je disfunkcija endotela. Remodelovanje arterije, atrofija medije iza aterosklerotične ploče, tromboza lumena, periadventicijalni infiltrati od limfocita i plazmocita su sekundarni fenomeni.²⁰

Ateroskleroza je shvatana kao čisto degenerativno oboljenje, međutim današnja nauka, zahvaljujući razvoju imunologije, vraća se shvatanju Virchowa, da je u nastanku ateroskleroze važno i zapaljenje.²¹ Zatim, poznato je da razlike između polova u pogledu razvoja ateroskleroze nisu ograničene samo na efekat estrogena, već su posledica i genetske osnove. Među genima za koje se zna, da su odgovorni za patofiziologiju ateroskleroze, dva su češća kod muškaraca: koneksin 37 i p 22.²⁰

Ateroskleroza je dobila ime od grčkih reči *athero*, što označava supstancu sličnu grizu i *sclerosis*, što znači otvrdnuće.¹⁹ Učestalost ovih lezija je veća kod abdominalne aorte, koronarnih arterija, femoropoplitealnih i unutrašnjih karotidnih arterija. Hemodinamski stres, koji je prisutan na račvanju ovih arterija i turbulentni protok mogu mehanički izazvati disfunkciju endotela, a dalji odgovor može biti različit, u zavisnosti od stepena oštećenja.

Najranija patološka promena u smislu razvoja ateroskleroze je zadebljanje subendotelne intime. Oštećene ćelije endotela ili fenotipski izmenjene glatko-mišićne ćelije intime produkuj adhezivne molekule. Započinje kritična faza vezivanja monocita cirkulišuće krvi za endotel. Ti monociti postaju deo subintime i diferenciraju se u pravcu makrofaga. U isto vreme u slučaju povišene koncentracije LDL holesterola u cirkulišućoj krvi, dolazi do njegovog taloženja u subintimi i vezivanja za proteoglikane. LDL holesterol nije podložan oksidaciji, ali vezivanjem za proteoglikane matriksa subintime, postaje. Produkti oksidisanog LDL holesterola koji se oslobađaju u subintimi pokreću inflamatornu kaskadnu reakciju. Makrofazi subintime uklanjaju oksidisane molekule LDL holesterola. Stapanjem holesterolskih kapljica u okviru citoplazme makrofaga, nastaju "penaste ćelije".²¹ U ovoj ranoj fazi penaste ćelije su u mogućnosti da transportuju molekule holesterola nazad na površinu endotela, posle čega se oni dalje vezuju za cirkulišuće HDL molekule i transportuju u jetru, što predstavlja tzv. "reverzibilni holesterolski transport".²² Međutim, ako je stimulus i dalje prisutan, penaste ćelije ostaju u subintimi, kao depoi holesterola sve dok ne dođe do njihove apoptoze i oslobađanja lipida u ekstracelularnu subintimu, pri čemu nastaju acelularne naslage lipida. Apoptoza, fenotipska alteracija glatko-mišićnih ćelija, ćelijska proliferacija, zadebljanje adventicije vode ka formiranju aterosklerotične pločice. To je prva i

Zreli plakovi mogu kalcifikovati, pri čemu mineralni depoziti zamenjuju izumrle ćelije i ekstracelularne lipide. Čak i u odsustvu rupture plaka, napredovanjem ateroskleroze, sve više dolazi do sužavanja lumena krvnog suda, remeti se protok krvi i raste rizik od daljeg oštećenja endotela, čime se zatvara začarani krug. Suženjem krvnog suda dolazi do tkivne hipoksije, a



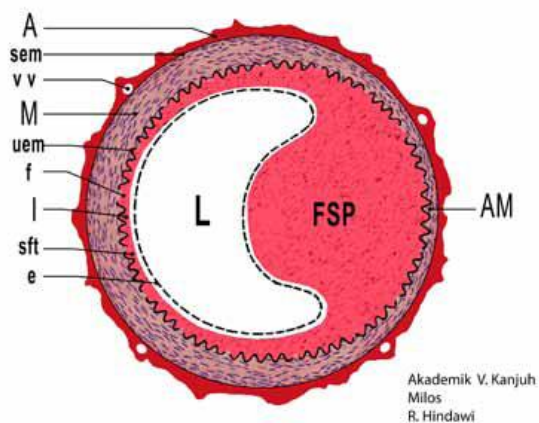
Slika 4. Ruptura vulnerabilnog plaka (Tatić V, Kanjuh V²¹)

zmanjenjem elastičnosti krvnog suda, dolazi do povećanja arterijskog pritiska i nove disfunkcije endotela.

Utvrđeno je da plakovi bogati lipidima, a sa tankom fibroznom trakom, bez obzira na stepen stenozе koji izazivaju, pre prskaju od onih koji dovode do većeg stepena suženja krvnog suda, ali imaju deblju fibroznу kapu.²⁵ Smatra se da je plak sa tankom fibroznom kapom i većim lipidnim bazenom nastabilan ili vulnerabilan plak. Ima veći potencijal za rupturu i posledičnu trombozu krvnog suda.²⁶ Ovi nestabilni plakovi su podložni modifikaciji, može doći do redukcije lipidnog sadržaja i stepena inflamatorne reakcije, a na taj način teoretski i do redukcije plaka. Dalja progresija ateroskleroze zavisi od razvoja dinamičke ravnoteže. Ona dalje može da se razvija u pravcu dalje progresije ali i regresije plaka. U ovom trenutku je moguće i uticati na smer dinamičke ravnoteže, odgovarajućim tretmanom. Nova otkrića imunih i inflamatornih kaskada u patogenezi ateroskleroze su to omogućila. Upotreba određenih lekova: imunosupresiva (Sirolimus se koristi u lekom obloženim stentovima), inhibitora ciklooksigenaze 2 (inhibitorno dejstvo na oksidativne enzime, čime se prekida kaskadni proces), statina (lekovi koji imaju i antiinflamatorni efekat),

vakcina protiv već oksidovanih čestica LDL holesterola, će značajno usporiti progresiju ateroskleroze i pojavu njenih komplikacija.²³

Komitet za vaskularne lezije, Američkog udruženja za srce, dao je predlog histopatološke klasifikacije ateroskleroze: **Tip I** i **tip II** spadaju u rane lezije, gde dolazi do patološkog zadebljanja intime i subintimalnog nagomilavanja makrofaga, a potom i fenotipske alteracije glatko mišićnih ćelija. Pojavljuju se penaste ćelije. **Tip III** karakteriše se povećanjem volumena glatko mišićnih ćelija i okolnog veziva i pojavom ekstracelularnih lipida. Ova lezija se naziva *preateromom*, pošto je prelazni oblik između rane i kasne faze. **Tip IV** je lezija *aterom*, sadrži značajan lipidni matriks, pokriven tankom fibroznom kapom prema lumenu



Slika 5. VIII stepen ateroskleroze – fibrosklerotična ploča (Tatić V, Kanjuh V²¹)

krvnog suda. **Tip V** je lezija opisana kao *fibroaterom*. Karakteriše se izrazitom fibroznom komponentom sa širokom fibroznom trakom. **Tip VI** je lezija koja predstavlja komplikaciju ateromatoznog plaka. Na površini plaka dolazi do defekta zaličite veličine i dubine, uključujući i potpunu rupturu plaka, što dovodi do razvoja lokalne tromboze. Lezije **tipa VII** pokazuju intenzivnu kalcifikaciju, a **tipa VIII** izrazitu fibrozu. Ove lezije nastaju zaceljivanjem komplikovanih lezija tipa VI.²⁶

5. KLASIFIKACIJA KORONARNE BOLESTI

Postoje danas različite klasifikacije koronarne bolesti. Prema SZO postoje 4 klinička oblika koronarne bolesti: 1) angina pectoris (stabilna i nestabilna angina), 2) akutni infarkt miokarda, 3) nagla smrt i 4) ishemijska kardiomiopatija.²⁷

Iskustvo stečeno poslednjih godina iz kliničkih studija sa velikim brojem koronarnih bolesnika, omogućilo je bolje razumevanje patofiziološkog mehanizma, a istovremeno je uslovalo novu poddelu koronarne bolesti na akutni i hronični klinički oblik. Termin akutni koronarni sindrom (AKS) je izraz koji se poslednjih godina upotrebljava kao dijagnoza za akutnu koronarnu bolest prvih sati ili dana od početka simptoma bolesti.²⁷

Drugi pak smatraju da je klasifikacija koronarne bolesti na određene tipove u odnosu na težinu oboljenja proizvoljna i nezadovoljavajuća. Kliničke manifestacije oboljenja stapaju se međusobno i predstavljaju raznolik spektar progresivne ishemije, nekroze, fibroze i disfunkcije leve komore. Svaka od kliničkih manifestacija može da bude prva manifestacija bolesti, a čovek tokom vremena može imati različite manifestacije. Šta više, koronarna bolest može da ima akutnu i hroničnu fazu. Pacijent može da bude kritično bolestan u jednoj fazi bolesti, a nekoliko meseci kasnije, da bude sposoban za punu aktivnost sa drugim manifestacijama bolesti ili bez njih. Stoga u ishemijskoj bolesti srca bolesnik može da ispoljava ili da se kod njega razvije jedna od sledećih pojava: 1) asimptomatska koronarna bolest, 2) naprasna smrt, 3) angina pektoris (pri naporu i usled spazma, Prinzmetalova), 4) nestabilna angina pektoris, 5) akutni infarkt miokarda, 6) srčana insuficijencija i 7) srčane artmije.²⁸

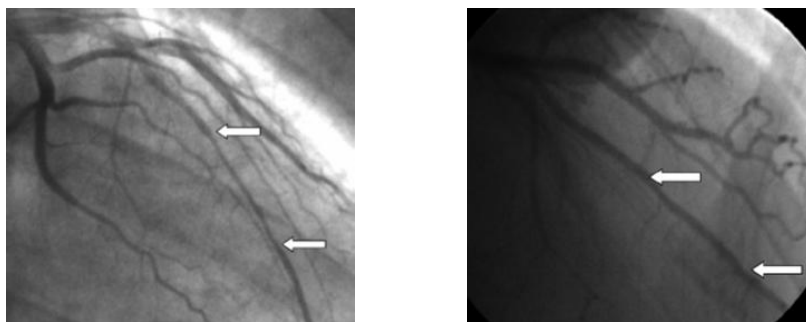
1. Asimptomatska koronarna bolest - rezultat je regionalnog nedovoljnog snabdevanja srca krvlju najčešće u subendokardnom delu srčanog mišića, prolaznog je karaktera, što ne remeti funkciju komore. Pri tome nema simptoma bolesti i tipičnog anginoznog bola (nema ishemija). Najčešće su ovo bolesnici sa prisutnim promenama na jednom koronarnom krvnom sudu ili bolesnici sa preležalim infarktom.²⁸

2. Naprasna smrt - je prva i jedina klinička manifestacija koronarne bolesti kod približno četvrtine koronarnih bolesnika.²⁹ U najvećem broju slučajeva nije u potpunosti neobjašnjiva i neočekivana. Jedna studija je pokazala da je približno trećina ovih bolesnika posetila lekara dve nedelje pre smrti, žaleći se na različite prodromalne simptome.²⁹ AIM i ventrikularna fibrilacija su u osnovi mehanizma

"sindroma naprasne smrti". Obdukcija obično otkriva ozbiljnu ateromatozu dva ili sva tri koronarna krvna suda.²⁹

3. Angina pectoris (stabila i Prinzmetalova) - manifestni oblik koronarne bolesti pri naporu ili usled spazma. Dijagnoza stabilne angine pectoris se može postaviti na osnovu dobro uzete anamneze, sa detaljnim opisom bola i osvrtom na 5 komponenti: 1.) *lokalizacija* - bol se najčešće javlja u retrosternalnom predelu, sa propagacijom prema vratu, ramenima, vilici ili leđima. Retko je lokalizovan van retrosternalne regije. 2.) *provocirajući faktori* - kod tipične angine simptomi su izazvani fizičkim naporom, emotivnim stresom, obilnim obrokom ili izlaganjem hladnom vazduhu. Nekada bol prolazi i pored kontinuiranom fizičkog opterećenja, fenomen "walk through".²⁹ Poznat je i fenomen "zagrevanja", kada se bol javlja pri inicijalnom fizičkom naporu, dok ponavljani napor istog inteziteta ne izaziva bol.²⁹ Ovi fenomeni su verovatno posledica aktiviranja kolateralne koronarne cirkulacije, nakon inicijalne ishemije. 3.) *karakter bola* - bol se opisuje kao stezanje u vidu pritiska ili osećaj težine u grudima. 4.) *trajanje bola* - tipičan anginozni bol traje 3-5 minuta. Bol u grudima provociran emotivnim stresom, obično traje duže od bola izazvanog fizičkim opterećenjem. 5.) *prestanak* - tipičan anginozni bol prestaje nakon odmora ili uzimanja nitroglicerina.²⁹

Prinzmetal (Varijant) angina - ovaj sindrom je prvi put opisan 1959.godine.³⁰ Postoje čvrsti dokazi da je patofiziološka osnova ovog sindroma povećanje vaskularnog tonusa epikardijalnih koronarnih arterija, što dovodi do miokardne ishemije, a može se jasno dokumentovati EKG zapisom, a angiografijom potvrditi. U patofiziološkoj osnovi promene su reverzibilne prirode. Daleko češće se javlja kod azijske populacije, nego kod belaca. To se tumači većom upotrebom kalcijumskih antagonista u terapiji hipertenzije.³⁰ Bolesnici su obično mlađe osobe. Anginozni napad je često intenzivan i može biti praćen sinkopom, AV blokom ili teškim aritmijama. Napadi imaju sklonost da se javljaju u grupama od dva, tri napada u roku od 60minuta, najčešće između ponoći i jutra.³⁰



Slika 6. LAD sa spazmom i LAD nakon primene nitroglicerina, Prinzmetalova angina (Mark DB²⁸)

U osnovi angine je nesrazmera između potreba miokarda za kiseonikom i njegovog dopremanja putem koronarnih arterija. Četiri grupe promenljivih činilaca određuju relativnu ili apsolutnu ishemiju miokarda: A) *Ograničena isporuka kiseonika preko koronarnih arterija* – usled aterosklerotičnih suženja, anemije, ili usled smanjenog protoka kroz koronarne arterije uzrokovan aortnom stenozom ili insuficijencijom. B) *Povećan minutni volumen* – fiziološki (fizički napor, uzbudjenja) i *patološki* (anemija, AV fistula, tireotoksikoza). C) *Povećana potreba miokarda za kiseonikom* – aortna stenozna, tireotoksikoza. D) *Smanjeno snabdevanje izazvano spazmom koronarke* – spazam koronarnog suda, koji se može javiti u prisustvu stenozne, ali ne mora.²⁹

4. Nestabilna angina pectoris (NAP) – Ovi bolesnici ne predstavljaju homogenu grupu. Prema Braunwaldu, u razvoju kliničke slike bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris, mogu da učestvuju 5 patofizioloških procesa, pojedinačno ili zajedno u različitom odnosu, zbog čega se i klinička slika razlikuje. To su: 1.) ruptura ili erozija plaka sa stvaranjem neokluzivnog tromba; 2.) dinamička opstrukcija – spazam epikardijalnih arterija kao kod Prinzmetalove angine ili vazokonstrikcija sitnih koronarnih krvnih sudova; 3.) progresivna mehanička opstrukcija plakom; 4.) inflamacija; 5.) sekundarno uzrokovana angina vezana za povećanu potrošnju miokarda (hipertireoza, AV fistula, groznica, feohromocitom, hipertenzivna kriza) ili smanjeno snabdevanje miokarda kiseonikom (anemija).³¹ U ovoj heterogenoj grupi bolesnika, polovina ima simptome pogoršanja angine pectoris. Najčešće dolazi do epizode prolongiranog anginoznog bola, koji se javlja u miru u trajanju oko 20minuta ili češćih anginoznih bolova pri malom naporu. Mogu biti prisutne promene u dužini

anginoznih tegoba, praćenih dodatnim simptomima ili manifestacijama, ne prolazi na odmor i nitroglicerina.

5. Akutni infarkt miokarda (AIM) - Težak oblik koronarne bolesti, koji nastaje kao posledica nekroze jednog ili više delova miokarda zbog naglog akutnog smanjenja koronarnog protoka. Mesto i obim nekroze zavisi od stepena okluzije koronarnog suda. Neokluzivni infarkt srca sreće se u oko 10-13%.³² Prolazna ishemija je reverzibilnog karaktera, ali stalna dovodi do kompletne nekroze centralne zone, koja je okružena živim ishemičkim ćelijama.

6. Srčana insuficijencija - Akutna disfunkcija leve komore kao posledica AIM može da dovede do uporne slabosti srca kao pumpe ili može biti prolaznog karaktera i udružena sa akutnim plućnim edemom, koji popušta sa prestajanjem bola i uspostavljanjem kolateralnog krvotoka.

7. Srčane aritmije - Ćelije u ishemiji su obično mesta započinjanja patološke aktivnosti, koja vodi stvaranju aritmija. Purkinjeova vlakna, koja preživljavaju, sa patološkim elektrofiziološkim promenama, podstiču stvaranje aritmija. Nagli razvoj ventrikularne tahikardije ili fibrilacije može da dovede do srčanog zastoja.

6. AKUTNI INFARKT MIOKARDA

A. Opšti deo

Klinički sindrom AIM po prvi put u istoriji medicine opisan je tek pre I svetskog rata. Ruski naučnici Obrastzow i Straschesko, objavili su rad 1910.godine u kome su po prvi put u istoriji medicine, opisali sindrom AIM.³³

AIM je klinički oblik koronarne bolesti srca koji nastaje najčešće pri okluziji koronarne arterije, pa ireverzibilna ishemija progredira do nekroze miokarda. Karakteriše se trajnim oštećenjem, odnosno funkcionalnim i anatomskim gubitkom srčanog tkiva. Uzrok naglog prekida koronarne cirkulacije je akutna koronarna lezija. Smatra se da je ruptura, fisura ili erozija aterosklerotične ploče početna stepenica u nizu patoloških reakcija, koje se završavaju stvaranjem tromba, koji uz spazam dovodi do potpune okluzije koronarne arterije i prestanka cirkulacije za deo miokarda. Statistički, do rupture ili erozije plaka, dolazi češće kod nesignifikantne

stenoze koronarne arterije.²³ Ako je okluzija koronarne arterije potpuna i trajna, prekid cirkulacije u toku 12h uzrokuje kompletnu nekrozu tog segmenta miokarda, svih slojeva zida (transmularni infarkt).³⁴ Tada se javlja klinička slika AIM sa ST elevacijom (STEMI).³⁴ Ukoliko je okluzija potpuna ali kratkotrajna, prolazna, nekroza nije zahvatila sve slojeve miokarda, tada se javlja klinička slika AIM bez ST elevacije (NSTEMI).³⁴ Na kliničku sliku, odnosno na pojavu, težinu i veličinu nekroze utiče niz različitih patofizioloških mehanizama: lokalizacija i veličina koronarnog suda, stanje drugih koronarnih arterija, prethodno stanje miokarda, postojanje kolaterala, komorbiditet, životna dob bolesnika, ali i stepen posledičnog spazma, embolizacija distalno od mesta tromboze, kao i opšte stanje organizma.³⁴ Na kliničku prezentaciju može da utiče i nastanak spontane trombolize ili popuštanje koronarnog spazma, što dovodi do spontane reperfuzije miokarda i povlačenja efekta ishemije, ali retko. Shodno obimu zahvaćenog miokarda infarktom, moguće je izvesti klasifikaciju infarkta, kao:

- mikroinfarkt,
- mali infarkt, manji od 10% mase leve komore,
- srednje veliki koji izazivaju 10-30% nekroze leve komore, i
- veliki infarkt, veći od 30% mase leve komore.^{34,35}

Kako veličina nekroze ima odlučujući uticaj na kratkoročnu i dugoročnu prognozu pacijenata sa AIM, cilj terapije je sprečiti njen razvoj što pre i što više. Nekrotični miokard se ne kontrahuje i ne učestvuje u funkciji srca. Kod mikroinfarkta i malih infarkta klinička slika je lakša, komplikacije su retke, a prognoza uglavnom dobra. Sasvim je suprotno kada je velika nekroza miokarda. Veliki AIM dovode do razvoja srčane insuficijencije, sa lošom ejekcionom frakcijom i veliki mortalitetom. Bolesnici sa najvećim oštećenjem leve komore umiru prvog dana.

Primena reperfuzione terapije, ponovno uspostavljanje protoka kroz koronarnu arteriju, pre nego što se razvila kompletna nekroza, je revolucionarno promenilo prognozu bolesnika sa AIM. Faktor vreme je sada od presudnog značaja. Što ranija reperfuzija, manja je nekroza, bolji su rani i udaljeni rezultati lečenja. Nametnuta je trka sa vremenom. Neophodna je dobra strategija, organizacija i brz transport do referentnih kardioloških centara. Potrebna je brza i tačna dijagnostika, dobar izbor

terapijskog algoritma u zavisnosti od faktora rizika pacijenta i objektivnih mogućnosti.³⁶

B. Klinička slika i dijagnoza

Osnovni simptom AIM je bol. Sličan je anginoznom bolu kod angine pektoris po lokalizaciji i karakteru, ali je mnogo jači i duže traje. Lokalizovan je tipično iza srednjeg dela grudne kosti i/ili epigastrijumu i kod trećine bolesnika se širi prema ramenima ili nadlakticama, a ređe prema abdomenu (nikad ispod umbilikusa), leđima, vratu i vilici. Ali, nekada je atipičan: *po karakteru* - osećaj pečenja i žarenja, *po lokalizaciji bola* - samo u leđima, abdomenu ili samo u nadlakticama. Lokalni fizikalni nalaz ukazuje na lepezu različitih pratećih kliničkih znakova (znojenje, muka, povraćanje, omaglica, nesvestica, gušenje, uznemirenost...) Tipičnu prezentaciju bolesti sa izraženim simptomima nije teško prepoznati. Postoji oko 20% atipičnih formi, gde je dijagnoza otežana.³⁷ Podaci o ličnoj ili porodičnoj istoriji koronarne bolesti mogu biti dragoceni.

Elektrogardiografske (EKG) promene su drugi važan kriterijum za postavljanje dijagnoze. To omogućava da razlikujemo bolesnike sa STEMI od onih koji nemaju ST elevaciju, NSTEMI. Nalaz STEMI obavezuje lekara da hitno transportuje bolesnika u referentni centar za perkutane koronarne intervencije (PCI) ili ako proceni, hitno primeni konzervativnu reperfuzionu terapiju, fibrinolitikima. Kod bolesnika sa klasičnim STEMI na početku tegoba je prisutna ST elevacija, Parde-ov talas koji je veći od 1mm, u dva ili više susedna odvoda na EKG-u, što odslikava nekrozu miokarda. U slučaju velikog infarkta, sa obimnom nekrozom, u EKG odvodima, koji registruju električnu aktivnost na suprotnoj strani od infarkta, prisutna je ST depresija. U daljoj evoluciji, posle više sati ili dana dolazi do spuštanja ST segmenta u izoelektričnu liniju uz formiranje Q zupca i negativnog T talasa. Q zubac u EKG-u je trajan znak o preležanom infarktu, a T talas vremenom može da postane pozitivan. Kod bolesnika sa NSTEMI proces nekroze ne zahvata ceo miokard u odgovarajućem segmentu, nema ST elevacije, ali su kardiospecifični enzimi povišeni. Proces nekroze napreduje od endokarda ka epikardu, suprotno pravcu grananja koronarnih arterija.³⁷

Kardiospecifični enzimi su treći važan kriterijum za postavljanje dijagnoze AIM. Nakon infarkta, iz nekrotičnog tkiva oslobađaju se intraćelijski kardiospecifični enzimi. Mogu se konstatovati u krvi, nakon nekoliko sati od početka infarkta. To su kreatinin fosfokinaza izoenzim MB (CK-MB), troponin T i troponin I.³⁸ Koncentracije enzima u serumu određena je veličinom nekroze (veličinom infarkta). Kod prostrane nekroze vrednosti enzima su visoke, a kod manjih nekroza niske. Koncentracija CK-MB izoenzima raste u krvi 8-24h od početka infarkta, a zatim se postepeno snižava na normalne vrednosti u toku 48-72h, osim kod velikih infarkta kada se održava duže.³⁸ Troponini se oslobađaju unutar 3h od početka srčane lezije, maksimalna vrednost u krvi se nalazi posle 12-24h i ostaju povišeni do 14 dana. Profil oslobađanja troponina je u početku sličan profilu oslobađanja CK, ali u daljem toku nastavljaju da se oslobađaju u toku više dana posle nastanka AIM.^{37,38}

Dijagnoza AIM se postavlja na osnovu karakterističnih simptoma i nalaza u kliničkoj slici, EKG-u i biohemijskim analizama. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze i terapije dati su u zajedničkim preporukama američkog (ACC/AHA) i evropskog kardiološkog društva (ECS), a na osnovu velikog broja podataka iz kliničkih, epidemioloških i eksperimentalnih studija. Inicijalna dijagnoza STEMI podrazumeva podatke o anginoznom bolu i perzistentnu elevaciju ST segmenta od 1mm u dva ili više susedna odvoda ili novi blok leve grane.^{38,39} Ova dva kriterijuma su dovoljna za primenu reperfuzione terapije. Poslednjih godina se menja stav o značaju bloka leve grane kao EKG kriterijumu. Povišeni kardiospecifični biomarkeri potvrđuju dijagnozu, ali se terapija započinje i primenjuje bez njih. Za dijagnozu AIM važni su i anamnestički podaci: lična istorija o koronarnoj bolesti, podaci o porodičnoj predispoziciji, pol, uzrast, prisustvo i broj faktora rizika. Principi inicijalnog lečenja usmereni su ka prevenciji ili brzom lečenju poremećaja ritma i sprečavanju razvoja nekroze, a time očuvanju funkcije srčane komore. Inicijalna kombinacija kiseonika, nitrata i morfina smiruje anginozni bol. Lečenje bola je važno, ne samo iz humanih razlog, već i zbog simpatičke aktivacije koju bol uzrokuje i vazokonstrikcije koja povećava opterećenje srca. Antitrombocitnu terapiju je potrebno primeniti što pre. Aspirin 300mg svakodnevno, klopidogrel u inicijalnoj dozi od 600mg, ako je planirana PCI. Pacijenti sa STEMI najčešće

imaju kompletnu okluziju epikardijalne korarne arterije i zahtevaju urgentnu reperfuzionu terapiju, bilo primenom fibrinolitika, bilo primenom PCI.⁴⁰

C. Terapija

Prognoza AIM najviše zavisi od njegove veličine. Sa idejom da se nakon pojave prvih simptoma bolesti, primenom adekvatne terapije, spreči dalje širenje i napredovanje nekroze, a time ograniči infarkt na što manje područje mišića, primenjuje se reperfuziona terapija.⁴⁰ Terapija je uspešnija ukoliko se primenjuje što ranije.

1. Trombolitička terapija

Primenjuje se u poslednje 4 decenije. Patofiziološku osnovu ove reperfuzione metode čini liza svežeg tromba koji okludira koronarnu arteriju. Ponovo se uspostavlja koronarni protok i zaustavlja proces nekroze. U slučaju okluzije koronarnog suda, proces nekroze započinje u roku od 20min i širi se od endokarda ka epikardu. Za 6h prisutna je 70% transmuralna nekroza, sa malim napretkom nekroze od 6-og do 24-og časa.⁴¹ Proces retko može biti usporen, ako su prisutne razvijene kolaterale. Najbolji rezultati se postižu ako se terapijska reperfuzija ostvari nakon prvog sata, ali dobar efekat je i nakon 2-6h.⁴¹ Dovodi do značajnog očuvanja vitalnosti tkiva i funkcionalnog oporavka ishemijskog miokarda. Bolesnici koji na vreme dobiju trombolitičku terapiju imaju manji infarkt, jer je nekroza manja, manje je komplikacija, a bolje je rano i udaljeno preživljavanje.

Streptokinaza je prvi primenjeni trombolitički lek, kojim je započeta revolucionarna reperfuziona terapija. Potom su u praksi korišćeni i drugi trombolitici: tkivni plazminogen aktivator, urokinaza, stafilokinaza, reteplaza i dr. Danas 4 leka čine standardnu trombolitičku terapiju: streptokinaza, aktaliza, reteplaza i tenektoplaza. Svaki od ovih lekova je idealan lek za pravog pacijenta.⁴¹ Doze i način primene zavise od tipa trombolitika. Reperfuzija se postiže kod 36-79% bolesnika sa AIM, a uspešnost više zavisi od vremena kada je data terapija u odnosu na početak bola, a manje od leka koji je primenjen.^{42,43}

Trombolitički lekovi nose značajan rizik od komplikacija, zbog čega je važno pridržavati se preporuka o indikacijama i kontraindikacijama pri njihovoj primeni.

Prema preporukama evropskog (ESC) i američkog udruženja kardiologa (ACC-AHA) primena trombolitičke terapije je indikovano kod STEMI.^{40,44}



Slika 7. Različiti klinički oblici akutnog koronarnog sindroma: STEMI, NSTEMI i NAP (Vasiljević Z³⁴)

U ovoj grupi bolesnika dokazana je korist od primene trombolitičke terapije, nezavisno od pola, postojanja dijabetesa, krvnog pritiska (pod uslovom da je sistolni niži od 180mm Hg) ili prethodnog infarkta miokarda. Vreme je bitan faktor, svako kašnjenje, povećava mortalitet.⁴⁴ Organizacija službe je neophodna, cilj je da se počne sa trombolitičkom terapijom unutar 30min po dolasku hitne pomoći.⁴⁵ Pozitivan efekat ove terapije je prisutan ukoliko se primeni do prvih 12h. Kada bolesnici dođu posle 12h od početka simptoma, primena terapije je opravdana samo ako su i dalje prisutni anginozni bol i ST elevacija.⁴⁵ Terapiju ne treba primenjivati 24h nakon početka simptoma.⁴⁵

Kontraindikacije za primenu ove terapiju mogu biti apsolutne i relativne i prisutne su u oko 25% bolesnika.⁴⁶ Apsolutne kontraindikacije su: hemoragijski i ishemijski moždani udar, intrakranijalna neoplazma ili trauma, hemoragijski poremećaj, gastrointestinalno krvarenje, suspektna disekcija torakalne aorte, nekompresibilna punkcija (biopsija jetre, lumbalna punkcija).⁴⁶ Relativne kontraindikacije su: nekontrolisana hipertenzija (sistolni pritisam preko 180mm Hg),

tekuća primena antikoagulantne terapije, bolest jetre, trudnoća, infektivni endokarditis, aktivni peptički ulkus.⁴⁶ Kao komplikacija, najčešće se javlja intrakranijalno krvarenje. Smatra se da je incidenca do 1% prihvatljiva, a iznad 1,5% neprihvatljivo visoka.⁴⁶

2. Invazivno lečenje AIM

Lečenje koronarne bolesti doživelo je značajne promene tokom prethodnih decenija. Uvođenje selektivne koronarne angiografije 1958.godine od strane Sones-a, doprinelo je boljem razumevanju patofiziologije koronarnih arterija.⁴⁷ Sledeći korak napravili su 1964.godine Dotter i Judkins, izvršili su prvu intraluminalnu angioplastiku perifernih arterija.⁴⁷ Andreas Gruentzing je 16.septembra 1977.godine izvršio prvu perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (PTCA).⁴⁸ Dalje, 1986.godine Puel je u Tuluzu prvi ugradio koronarni stent.⁴⁷ Daljom ekspanzijom tehnologije i farmakoterapije perkutana revaskularizacija se do 1994.godine izjednačila po broju procedura sa kardiohirurgijom.⁴⁹ Zahvaljujući postepenom uvođenju drugih metoda perkutane koronarne revaskularizacije, koronarnih stentova i stentova obloženih lekovima, poboljšan je primarni i dugoročni uspeh i bezbednost perkutanih koronarnih intervencija (PCI). Danas je broj koronarnih bolesnika koji se leči PCI procedurama trostruko veći od broja kardiohirurških revaskularizacija.⁴⁹

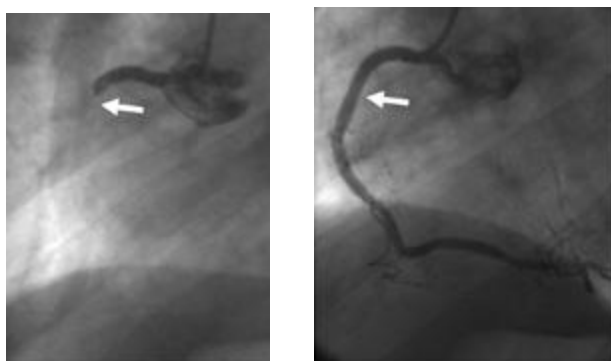
Mehanizmi PTCA nisu u potpunosti definisani. Oni uključuju kompleksnu interakciju balona (dilatacija) i zida krvnog suda (karakteristike plaka i naknadni odgovor zida na barotraumu).⁵⁰ Dilatacija arterije, angioplastikom, je kontrolisana lezija izražena u traumi zida koronarne arterije, uzrokovana visokim pritiskom u balonu koji se koristi za disrupciju aterosklerotskog plaka i istezanje zida krvnog suda. Fisura plaka, istezanje medije i adventicije i separacija ateroma od medije, odgovorni su za otvaranje novog puta krvotoku i povećanje lumena krvnog suda.⁵⁰ Neposredni neželjeni efekti ove barotraume su česta pojava elastičnog sužavanja arterije (rana restenoze), nakon uspešne procedure i prisustvo vidljivih disekcija zida arterije sa pratećom okluzijom.⁵⁰ Dugoročni odgovor krvnog suda na barotraumu je značajno negativno remodelovanje arterije, uz manje izraženu neointimalnu

hiperplaziju i formiranje ekstracelularnog matriksa, što rezultira pojavom restenoze.⁵¹ Restenoza se obično javlja u prvih 6 meseci, nakon uspešne dilatacije.⁵¹ Može se definisati angiografski i klinički. Angiografska restenoza predstavlja suženje veće od 50% dijametra suda na mestu prethodne intervencije.⁵¹ Klinička restenoza predstavlja ponovnu pojavu anginoznih tegoba, uz dokazanu ishemiju u zoni tretiranog krvnog suda na neinvazivnim testovima.⁵¹ Prediktori restenoza su: dužina suženja, lokalizacija suženja u proksimalnom segmentu koronarnog suda, bifurkaciona lezija, hronična okluzija, mali finalni dijametar postignut na proceduri.^{50,51} Primenom moderne opreme i savremenih balona primarni angiografski uspeh PTCA danas prelazi 90% (angiografski uspeh je definisan kao vizuelno procenjen rezidualni dijametar suženja arterije manji od 50%). U 10% procedura je neuspešna, zbog nemogućnosti da se kroz suženje arterije plasira žica-vodič ili balon kateter, nemogućnosti da se suženje proširi ili zbog akutne okluzije krvnog suda.⁵²

PTCA-om se mogu eliminisati anginozne tegobe gotovo kod svih bolesnika. Rizik urgentne by-pass operacije, proceduralnog infarkta ili smrti je još uvek oko 5%, a učestalost restenoza, koja zahteva ponovnu proceduru ili by-pass hirurgiju prelazi 30%.⁵² Angiografske karakteristike koronarne stenoze predstavljaju najznačajniji parametar primarnog uspeha procedure i rizika pojave komplikacija. Karakteristike suženja koje nisu pogodne za PTCA su: dugačka stenoza, angulirane, ekscentrične, kalcifikovane, locirane na ostijumu arterija ili na bifurkacijama, kao i lezije sa vidljivim prisustvom tromba.^{50,52} PTCA ima značajno manji primarni uspeh kod hronično okludiranih arterija (oko 70%). Kod njih se nakon uspešne primarne rekanalizacije, restenoza ponovo javlja kod polovine bolesnika, a kod trećine manifestuje se ponovnom totalnom okluzijom. Bolesnici sa značajnim suženjima na venskim by-pass graftovima su visoko rizični za PTCA, zbog čestih proceduralnih komplikacija i visokog procenta restenoze.^{53,54,55}

Nakon preliminarnog korišćenja u perifernim arterijama, prvi put je stent ugrađen u koronarnu arteriju 1986.godine.⁴⁷ Pojava intrakoronarnih metalnih stentova (BMS) značajno je smanjila akutne ishemijske komplikacije balon angioplastike i učestalost restenoza. Eliminirana su dva osnovna problema: elastično

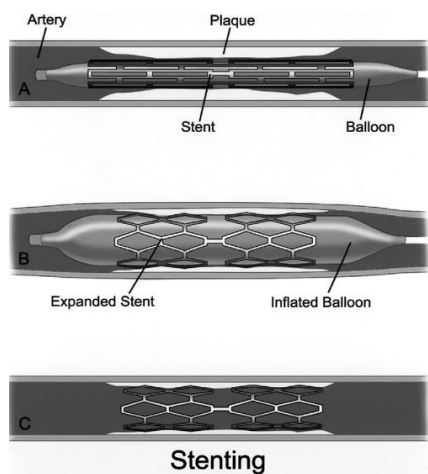
sužavanje arterije kao odgovor na barotraumu i fiksiranje disekcija nastalih u zidu arterije.⁵⁴ Međutim, stentovi su značajno povećali cenu intervencija i otvorili novi problem restenoze unutar stenta, za koji se još uvek traži optimalno rešenje. Kod balon angioplastike, restenoza pretežno nastaje usled negativnog remodelovanja krvnog suda. Pojava restenoza nakon ugradnje stenta je rezultat pravshodno neointimalne proliferacije, kao odgovor na traumu zida. Smanjenje učestalosti restenoza za 30% nakon ugradnje stenta u odnosu na konvencionalnu PTCA, nije rezultat manje neointimalne proliferacije (koja je čak veća kod stentova), već pre svega većeg proceduralnog dijametra lumena krvnog suda i eliminisanja akutnog elastičnog sužavanja arterije.⁵⁴ Nedavno publikovane meta analize ukazuju na 2 značajne činjenice: 1) rutinska ugradnja stentova ne dovodi do značajnog smanjenja mortaliteta, AIM i hirurških revaskularizacija u odnosu na balon angioplastiku sa provizornom ugradnjom stenta kod bolesnika sa koronarnom bolesti; 2) rutinska primena koronarnih BMS dovodi do značajnog smanjenja učestalosti angiografske restenoze, za 30% i potrebe za ponovnom intervencijom u oko 50%.⁵² BMS su učinili značajan napredak u PCI procedurama, ali su i dalje bili skopčani sa relativno visokim procentom in stent restenoza oko 20% i učestalom potrebom za reintervencijom.⁵²



Slika 8. Koronarni angiogram bolesnika sa AIM zbog okluzije RCA i prikaz finalnog rezultata PCI nakon rekanalizacije sa implantacijom BMS u RCA

Skorašnja pojava stentova obloženih lekovima (DES) predstavlja značajan korak ka eliminisanju in stent restenoze. Nastali su kao odgovor na učestale in stent restenoze BMS. Uvedeni su u kliničku praksu 2003.godine. Za oblaganje stenta koriste se različiti citotoksični, citostatički, antiinflamatorni i antiproliferativni

lekovi.^{56,57} Lek je utopljen u tanak polimer na površini stenta, odakle se polako otpušta u zid krvnog suda, tokom nekoliko meseci nakon ugradnje stenta.



Slika 9. Implantacija BMS u koronarnu arteriju (Grech ED⁵³)

Na taj način lek postiže terapijsku koncentraciju lokalno, u tkivu krvnog suda i ne detektuje se sistemski i nema neželjenih sistemskih efekata. Nakon ugradnje DES i početnog snažnog efekta, nastaje period smanjene efikasnosti leka, usled smanjenog lokalnog prisustva leka. Kod Sirolimus obloženog stenta 63% leka se oslobodi u toku prvih 14 dana. U tom periodu, lek lokalno u zidu arterije dostiže maksimalnu koncentraciju od 160 μ g.⁵⁷ U toku narednih 14 dana, lokalno koncentracija leka se smanjuje za 50%. U daljem toku lokalna koncentracija leka je sve manja, a time i zaštitni efekat je sve slabiji.^{57,58} Prvi stent obložen lekom je Sirolimus-eluting stent, a ripamicin, makroidni antibiotik sa potentnim imunosupresivnim dejstvom i antiproliferativnim efektom na glatko mišićme ćelije, je lek upotrebljen za njegovo oblaganje.⁹⁸ Skorašnja meta-analiza 38 randomizovanih kliničkih studija koje su obuhvatile više od 18.000 bolesnika i direktno poredile stentove obložene lekom - DES i metalne neobložene stentove - BMS, pokazala je sledeće: 1) u periodu praćenja do 4 godine nakon revaskularizacije nema razlike u mortalitetu i učestalosti infarkta miokarda izmedju dve grupe bolesnika; 2) nema razlike u ukupnoj učestalosti tromboze stenta izmedju dva tipa stenta ali je učestalost kasnih tromboza stenta (nakon 30 dana od procedure) nešto viša kod stentova sa lekom; 3) dugoročno, stentovi sa lekom značajno smanjuju potrebu za ponovnom intervencijom u odnosu na obične stentove, 30-70% zavisno od tipa suženja.⁵⁸ SIRIUS, velika multicentrična

studija, je objavila značajnu redukciju in stent restenoza nakon godinu dana od implantacije Sirolimus obloženih stentova, u odnosu na kontrolnu grupu BMS, sa 21% na 5,8%, pri čemu je procenat reintervencija značajno redukovan sa 16,6% na 4,1%.⁹⁸ Sem prednosti koje stentovi sa lekom imaju, u odnosu na obične BMS, treba spomenuti i njihove nedostatke. To su pre svega njihova manja efikasnost od one koju očekujemo u izrazito kompleksnim tipovima suženja, poput bifurkacija, angulacija ili totalnih okluzija, ali i kod kompleksnih bolesnika, poput onih sa dijabetesom ili višesudovnom bolešću.⁵⁹ Na drugom mestu je cena DES koja je pet puta veća u odnosu na cenu BMS. Gunn i saradnici su izračunali da je cena ukupnog lečenja PCI sa DES skuplja za 256%, u odnosu na PCI sa BMS, pri tome su razmatrali i ukalkulisali veći broj reintervencija PCI procedura sa BMS.⁹⁸ Treći nedostatak je pomeranje, odnosno malpozicija stanta. RAVEL studija je potvrdila superiornost Sirolimus obloženog stenta u odnosu na kontrolnu grupu (BMS), u pogledu značajnog smanjenja in stent restenoza. Nakon prve godine procenat restenoza je bio 1%, nakon tri 6,2%, a nakon pet godina 11,3%. Međutim RAVEL studija je konstatovala visok stepen malpozicije DES od 21% u odnosu na kontrolnu grupu BMS 4%.⁹⁸

Značajan limitirajući faktor za široku upotrebu stantova je njihova tromboza: *akutna* - u prva 24h, *subakutna* - od drugog do tridesetog dana i *kasna* - nakon tridesetog dana, koja se u dve trećine bolesnika manifestuje AIM ili fatalnim ishodom.⁵⁵ Istraživanja Colomba i Barragana pokazala su da su preduslovi eliminisanja tromboze stenta optimalna ekspanzija stenta uz potpuno pokrivanje lezije i primena kombinovane agresivne antiagregacione terapije, sa aspirinom i tiklopidinom (ili klopidogrelom).⁵⁵ Ove nalaze je nakon toga potvrdilo više randomiziranih studija, bolesnici sa BMS treba da uzimaju ovu terapiju najmanje mesec dana, a bolesnici sa DES 12 meseci.

Značajan prediktor pojave tromboze stenta sa lekom u prvih 12 meseci, nakon ugradnje, je prerani prestanak uzimanja dvojne antiagregacione terapije, koji je najčešće prisutan zbog potrebe za nesrčanom operacijom. Optimalna medikamentna terapija za ove bolesnike još uvek nije precizno definisana, ali se predlaže da se nastavi sa uzimanjem aspirina i za vreme operacije, jer je većinu intervencija moguće

bezbedno uraditi i pod terapijom aspirinom.⁶⁰ Rizik tromboze stenta se značajno smanjuje nakon reendotelizacije krvnog suda, pa se intenzivna antiagregaciona terapija nakon ugradnje običnog stenta može obustaviti nakon mesec dana.⁶¹ Poseban problem predstavlja pojava kasnih tromboza stentova obloženih lekom, pa je jedna od mera preventive protiv ove komplikacije i produženo uzimanje dvojne antiagregacione terapije (aspirin i klopidogrel) u periodu od najmanje 12 meseci nakon procedure, a kod bolesnika sa manjim rizikom od krvarenja i duže. Zbog toga je današnji stav da se bolesnicima kod kojih se očekuje hirurška intervencija u bliskoj budućnosti ne ugrađuju stentovi obloženi lekom.^{62,63} Jedna studija je objavila da 4,4% bolesnika sa implantiranim DES ima ozbiljnu nesrčanu operaciju u toku naredne godine od intervencije (36% su ortopedске operacije, 31% abdominalne, a u oko 20% vaskularne operacije).⁶³ Rizik od naprasne smrti i AIM, izazvanih trombozom stenta je sve manji, kako protiče vreme od PCI intarvencije. U ranoj periodu nakon implantacije DES, u slučaju prekida dvojne antiagregacione terapije, u 50% dolazi do tromboze stenta i neželjenog efekta.⁶³ Rizik značajno opada tokom prvih šest meseci, ali je prisutan i tokom drugih šest meseci, pa čak i nakon godinu dana, ali je manji.⁶³

Cilj terapije bolesnika sa koronarnom bolešću je eliminisanje simptoma angine pektoris i smanjenje rizika od smrti ili nefatalnog infarkta miokarda. Trenutne indikacije za PCI pokrivaju širok spektar bolesnika sa koronarnom bolešću, od stabilne angine i neme ishemiје miokarda do bolesnika sa nestabilnom anginom i infarktomiokarda bez elevacije NSTEMI i sa elevacijom ST segmenta STEMI.^{64,65,66}

Nepodeljeno je mišljenje da je perkutana koronarna intervencija PCI, najbolji izbor reperfuzione terapije kod AIM, unutar 12h od početka simptoma. Prednosti primarne PCI su višestruke u odnosu na fibrinolitičku terapiju. Osnovni mehanizam smanjenja mortaliteta PCI u odnosu na fibrinolitičku terapiju je: brža reperfizija i veći procenat uspešne rekanalizacije infarktne arterije sa uspostavljanjem normalnog TIMI-3 koronarnog protoka.⁶⁷ Kod PCI iznosi 90-95%, kod streptokinaze 30-40%.⁷² Definitivnim zbrinjavanjem fisure ili rupture plaka ugradnjom koronarnog stenta,

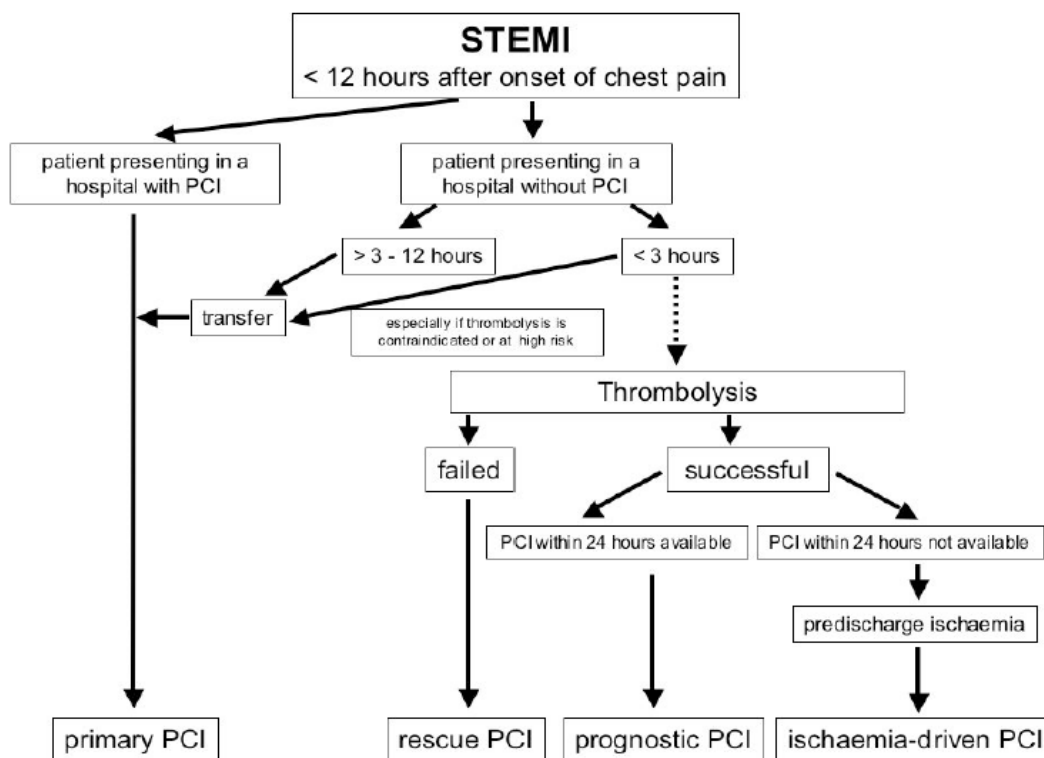
smanjuje se i učestalost rekurentne ishemije miokarda u odnosu na fibrinolitičku terapiju.^{72,73}

Primena PCI može da bude *primarna*, kada se primenjuje unutar 12h od početka bola kao prva i jedina reperfuziona terapija.⁶³ PCI u kombinaciji sa farmakološkom reperfuzijom – *facilitated* PCI, nije pokazala neke prednosti, pa se ne preporučuje.⁶³ Kao spašavajuća *rescue* PCI, primenjuje se posle rane neuspešne farmakološke reperfuzije (kada prođe manje od 8h nakon njene primene).⁶³ Urgentna (*emergency*) višesudovna PCI se preporučuje kod bolesnika u kardiogenim šokom, kao komplikacijom infarkta miokarda, uz primenu aortne balon pumpe, čak i nakon 12 do 36 sati od početka bola u grudima.⁶³ Odložena (*delayed*) PCI predstavlja rutinsku elektivnu PCI unutar 24 časa od primenjene trombolitičke terapije, nezavisno od prisustva angine i/ili ishemije (prognostička PCI) smanjuje pojavu nove ishemije i poboljšava oporavak miokarda.⁶³ Nakon studija SIAM III, GRACIJA-1 i CAPITAL-AMI, koje su pokazale manje neželjenih srčanih događaja (prevashodno reinfarkta) kod rutinske koronarografije (i PCI kada je potrebno) unutar 24 časa od trombolize, prognostička PCI, koja je ranije smatrana kontraindиковanom, dobija preporuku za upotrebu.⁶³ Kasna (*late*) PCI u bolesnika koji nisu dobili trombolitičku terapiju unutar 12 sati od početka bola u grudima nije pokazala značajnije smanjenje veličine infarkta prema dosadašnjim studijama i ne nalazi se u preporukama evropskog udruženja kardiologa za lečenje bolesnika sa STEMI.⁶³ Ukoliko je bolesnik primljen u bolnicu između 12 i 48 sati od pojave simptoma prema važećim preporukama takodje može biti lečen PCI u slučaju hemodinamske ili električne nestabilnosti, dok se za bolesnike primljene nakon 48 sati predlaže neinvazivno testiranje pre donošenja odluke o eventualnoj koronarografiji.^{68,69}

Uspešnost reperfuzije, odnosno uspostavljanje ponovne prolaznosti infarktne koronarne arterije, gradira se preko TIMI protoka: TIMI-0 arterija je okludirana, nema protoka, TIMI-1 slab prolaz kontrasta kroz arteriju, ne dolazi do kraja arterije, TIMI-2 kontrast dolazi do kraja arterije, ali je nedovoljan protok, TIMI-3 normalan protok u arteriji.⁷⁰

Primarna angioplastika - PCI podrazumeva strategiju neposredne koronarografije kod bolesnika sa AIM i trijažu bolesnika: za angioplastiku ~ 90% bolesnika, urgentnu

kardiohirurgiju ~ 5%, i medikamentoznu terapiju ~ 5%, zavisno od nađene koronarne anatomije, funkcije leve komore i kliničkog stanja bolesnika.⁶⁸



Slika 10. Preporuka evropskog udruženja kardiologa za PCI u bolesnika sa STEMI (King SB⁶²)

U 5% angiografski nalaz nije pogodan za PCI proceduru, pa se predlaže drugi način lečenja. U malom broju bolesnika sa AIM, angiografski nalaz infarktne arterije ukazuje na TIMI 3 protok, pa je ostavljeno kardiologu da se odluči za vrstu tretmana. Kod većine bolesnika, u infarktnoj arteriji je prisutan TIMI 0-2 i podležu PCI.⁶⁸ Pre angioplastike, snimaju se obe koronarne arterije i neophodna je leva ventrikulografija. Leva ventrikulografija pruža značajne informacije o: funkciji leve komore, mitralnog zaliska i end-dijastolnom pritisku u komori, ali i o postojanju mehaničke komplikacije infarkta, poput rupture papilarnog mišića, komorskog septuma ili slobodnog zida komore sa formiranjem pseudoaneurizme.⁶⁸

Primena stentova obloženih lekovima u STEMI nije dovoljno ispitana.^{72,73} U nekoliko manjih registara i jednoj randomizovanoj studiji pokazano je da su ovi stentovi bezbedni i da značajno smanjuju potrebu za ponovnim revaskularizacijama

infarktne arterije.^{74,75,76} Nasuprot njima, multicentrični PREMIER registar je pokazao veći mortalitet kod primene stentova obloženih lekovima u odnosu na standardne stentove bez leka.⁷⁷ Zbog toga je potrebno sačekati rezultate većih randomizovanih studija pre donošenja odluke o njihovom korišćenju u STEMI.

Primarna angioplastika se smatra uspešnom ukoliko se uspostavi normalan koronarni protok u infarktnom krvnom sudu (TIMI-3), a rezidualno suženje ciljne lezije iznosi <30% dijametra suda.⁷⁸ Značajna suženja u neinfarktним krvnim sudovima ne treba lečiti tokom primarne angioplastike, s obzirom da embolizacija ili komplikacija u drugoj teritoriji povećava zonu miokarda pod rizikom. Postoje dva izuzetka od opšteg pravila: *prvo*: mali broj bolesnika može imati više rupturiranih plakova u različitim krvnim sudovima, pa sve lezije treba lečiti u istom aktu; *drugo*: angioplastiku neinfarktних krvnih sudova treba uraditi kod bolesnika u kardiogenom šoku, ukoliko je bolesnik i dalje hipotenzivan nakon uspešne angioplastike ciljne lezije, a leva ventrikulografija pokazuje hipokineziju ili odsustvo kompenzatorne hiperkinezije u neinfarktним zonama miokarda.⁷⁸

Optimalni rezultati se postižu unutar 12h od pojave simptoma. Dokazano je da su procedure sa vremenom od prijema u bolnicu do prve inflacije balona kraće od 90 min, rezultirale najmanjim mortalitetom.⁷⁹ U preporukama evropskog i američkog udruženja kardiologa precizira se, da se očekuje, da se u 75% postigne zbrinjavanje bolesnika u okviru 90 min od trenutka prijema u bolnicu.^{80,81} Postoje objektivne okolnosti kada nije moguće postići taj cilj: nejasna dijagnoza, problem dobijanja saglasnosti pacijenta, zbrinjavanje drugih životno ugroženih bolesnika, problemi tehničke prirode pri PCI proceduri. Ako je bolesnik primljen u bolnicu bez sale za kateterizaciju i mogućnosti neposredne PCI, predlaže se hitan transport u referentni PCI centar, ukoliko je očekivano ukupno vreme od prijema u bolnicu do prve inflacije balona kraće od 120 min. U suprotnom potrebno je primeniti fibrinolitičku reperfuzionu terapiju. Potrebno je obaviti transport samo bolesnika u kardiogenom šoku i bolesnika sa kontraindikacijom za primanje fibrinolitičke terapije, u referentni PCI centar i posle očekivanog perioda od 120 minuta. Iznenađujuće je, samo 4% bolesnika sa STEMI je loše tolerisalo transport do referentnog centra.^{82,83} Iako je PCI vrlo efikasna u lečenju AIM, dostupna je samo u 21% bolesnika, po najnovijim

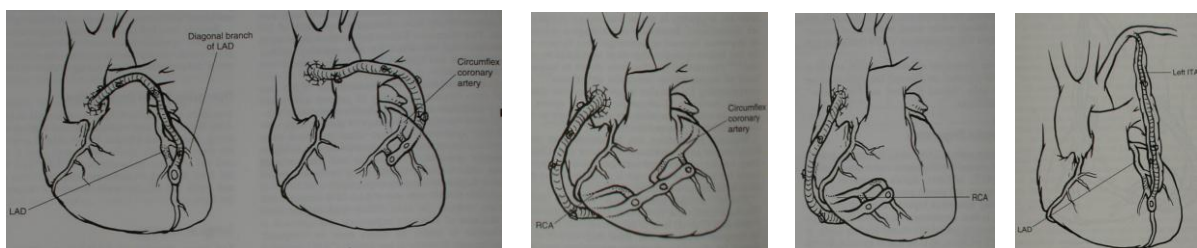
istraživanjima Euro Heart Survey.⁸⁴ Pretpostavka je, da će u narednom periodu dostupnost biti do 50%, u zavisnosti od ekonomskog faktora.⁸⁴ To je značajan napredak, ako se zna da je danas jedna trećina bolesnika sa STEMI lišena reperfuzione terapije.^{84,85}

7. HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA

Saznanje da su obstruktivne aterosklerotske lezije na koronarnim arterijama direktno odgovorne za nastanak koronarne bolesti, bio je razlog da se i hirurzi uključe u proces lečenja. Prvi pokušaji hirurškog lečenja ovih pacijenata podrazumevali su odstranjenje-*endarterektomiju*, ili premošćenje suženja koronarne arterije-*bypass*. Sporadični izveštaji o hirurškom lečenju koronarne bolesti bili su opterećeni neprihvatljivo visokim operativnim mortalitetom (preko 50%).⁸⁶ Potom 60-tih godina prošlog veka, radovi Favoloro-a i Johnson-a, a nešto ranije i Kolesov-a koji su primenjivali bypass procedure u revaskularizaciji miokarda, imali su prihvatljiv operativni rizik, 10-12%.⁸⁷ Prvu hiruršku revaskularizaciju srčanog mišića 1967.godine uradio je V.J. Kolesov iz Rusije. Objavio je seriju od 6 bolesnika, kod kojih je implantirao levu a. thoracicu internu (LIMA) na LAD, na kucajućem srcu, kroz levu torakotomiju. Potom je Favoloro 1968.godine uradio prvi venski aortokoronarni bypass uz upotrebu mašine za vantelesni krvotok. Povoljan efekat ovog načina lečenja u smislu izostanka angine i boljih srednjoročnih rezultata bili su stimulus za prihvatanje ove metode lečenja. Stekli su prednost u odnosu na konzervativni medikamentozni tretman koronarne bolesti. Tri velike studije CASS, VA i ACSS pokazale su razliku u desetogodišnjem preživljavanju od 4,1% u korist operativnog lečenja.⁸⁶ Milioni ljudi sa koronarnom bolesti su operisani.

Uobičajena operativna procedura podrazumeva primenu ekstrakorporalne cirkulacije i rad na mirnom i obeskrvljenom srcu. Krvna ili kristaloidna kalijumom obogaćena kardioplegija uz primenu umerene hipotermije, obezbeđuje adekvatnu zaštitu miokarda.

Za bypass proceduru koriste se vene i arterije pacijenta. Od vena se koristi najčešće v.saphena magna, dok se korišćenje v.saphene parvae i vena ruku izbegava, zbog znatno slabije srednjoročne prolaznosti ovih graftova.



Slika 11. Hirurška revaskularizacija miokarda, venskim i arterijskim graftovima (Alderman EL⁸⁷)

Od arterija, najčešće se koristi a.thoracica interna (leva LIMA i desna RIMA), dok se desna gastroepiploična i radijalna arterija manje koriste. A.thoracica interna i desna gastroepiploična arterija koriste se u "in situ" poziciji, dok se radijalna arterija, kao i vena koristi kao slobodan graft. Početni entuzijazam, kod primene radijalne arterije u revaskularizaciji miokarda, sedamdesetih godina, brzo je nestao. Nastali su problemi zbog jako izraženog i često prisutnog spazma ove arterije. Naknadnim uvođenjem antispazmatskog postupka, lokalnog i sistemskog, ponovo je uvedena u širu upotrebu. U početku, u hirurškoj revaskularizaciji su korišćeni samo venski graftovi. Opravdanje za to se nalazi u dostupnosti grafta u dovoljnoj dužini i promeru, lakoći preparisanja i ugradnje.⁸⁸ U jednoj studiji, na kontrolnim angiografijama konstatovana je okluzija 6% venskih graftova već prilikom napuštanja bolnice. Razlog je hiperkoagulabilnost uz odsustvo antiagregacione terapije ili tehnička greška (uvrnut graft, savijen graft, problem valvule sa anterogradnim protokom, nesrazmera dijametra grafta i recipijentne koronarne arterije ili greška pri kreiranju anastomoze).⁹⁹ U istoj studiji uočen je angiografski defekt kod 12% svih graftova, pri čemu je kod 50% moguća korekcija PCI procedurom, a kod 50% je neophodna hirurška intervecija (kod 20% zadovoljavajući efekat se postiže podešavanjem grafta, a u 30% je neophodna revizija).⁹⁹ Na angiografskim kontrolama prohodnosti venskih graftova konstatovana je okluzija: nakon 6 meseci praćenja kod 13-15%, nakon godinu dana 19-27%, nakon 5 godina 40-50% i nakon 10 godina 60-65%.⁸⁹ Malfunkcija venskih graftova uz progresiju bolesti

na nativnim koronarnim arterijama, smatraju se glavnim razlogom recidiva tegoba i pojava neželjenih komplikacija (infarkt, reoperacija, smrtni ishod). U prvoj godini, nakon operacije, glavni razlog malfunkcije vene je neointimalna hiperplazija, dok je kasnije razlog progresija ateroskleroze. Arterijski graftovi imaju znatno bolju udaljenu prohodnost (leva a. thoracica interna – LIMA), 92-95% posle 5 godina, 80% posle deset godina.⁹⁰ Rane angiografske kontrole konstatuju u 5-8% značajan angiografski defekt ovih graftova, prilikom izlaska iz bolnice, što je rezultat tehničke greške.⁹⁹ Superiornost arterijskog grafta se manifestuje značajnim smanjenjem rizika od neželjenog događaja (naprasna smrt, AIM, rekurentna angina, potreba za reoperacijom). Neointimalna hiperplazija i tromboza su izraženi u malom procentu, a ateroskleroza je lokalizovana i retka.

Operativni mortalitet je od početka revaskularizacije u stalnom padu, sada se kreće između 1-4%.⁹¹ Na velikom uzorku, u SAD-u je konstatovan mortalitet 2,3-3,2%.⁹¹ Pokazalo se da na uspešnost lečenja utiču: urgentnost operacije, starost pacijenta, prethodna koronarna operacija, stenoza glavnog stabla, loša ejekciona frakcija (EF).⁹¹ Preživljavanje 10 i 15 godina posle hirurške revaskularizacije, navedeno je u CASS studiji (Coronary Artery Surgery Study) i iznosi 74% i 56%.⁹¹

U poslednjoj deceniji kardiohirurzi su suočeni sa značajnim porastom broja visoko rizičnih koronarnih bolesnika. U aktuelnoj situaciji uloga konvencionalne hirurške tehnike, kao „zlatnog standarda“, se promenila. Razloga ima više: napredak medikamentozne terapije, nagli razvoj interventnih PCI procedura, a bolesnici su stariji i bolesniji, sa većim udruženim komorbiditetom. U tretmanu ove grupe bolesnika glavni cilj je postići optimalni efekat lečenja, uz prihvatljiv mortalitet i morbiditet. U ovom slučaju konvencionalna tehnika je rizična i udružena je sa većim mortalitetom i brojem postoperativnih komplikacija. Glavni razlog je negativan efekat ekstrakorporalne cirkulacije (Ecc) i velika trauma.

Usledio je novi napredak u koronarnoj hirurgiji. Korišćeni su manje invazivni pristupi (mini torakotomije), a operacije su vršene sve češće, bez upotrebe ekstrakorporalne cirkulacije (off pump), Manje incizije obezbeđuju bolji estetski efekat, bolju stabilnost grudnog koša, manju incidencu infekcija, brži oporavak i vraćanje normalnim životnim aktivnostima. Off pump tehnika se razvila u želji da se

izbegne mortalitet i morbiditet vezan za manipulaciju aortom, globalnu miokardnu ishemiju i sistemski inflamatorni odgovor usled Ecc. Prednosti off pump procedure su: manji sistemski inflamatorni odgovor, izostanak aktivacije sistema komplementa i fibrinolize, održavanje pulzativnog toka krvi, smanjena je učestalost tromboembolija, manja cena, manji utrašak krv, bolja protekcija srca i brži oporavak. Procedura ima svoje mesto naročito kod starijih, nefroloških i neuroloških bolesnika, zatim kod bolesnika sa lošom EF leve komore.^{92,93} Danas se oko 20% revaskularizacija obavlja off pump tehnikom.⁹² U pojedinim centrima to je vodeća procedura.⁹³ Studije koje su poredile ovu tehniku sa konvencionalnom, konstatovala su bolje neposredne rezultate kod off pump, iste srednjoročne, a lošije udaljene rezultate, u odnosu na konvencionalnu tehniku. Nakon godinu dana ukupna prohodnost graftova off pump je 82,6%, a on pump 87,8% (arterijski graft 95,3% prema 96,2%; venski graft 76,6% prema 83,3%).⁹³ U ovim procedurama postavlja se pitanje kompletnosti revaskularizacije i preciznosti kreiranja anastomoze. Zbog hemodinamske nestabilnosti izazvane trakcijom i torzijom srca, manevar za ekspoziciju ciljne koronarne arterije nekada nije moguć, što je razlog za konverziju u konvencionalnu tehniku (11%) ili nekompletnu revaskularizaciju.⁹³

Poboljšanje medikamentoznog lečenja i uvođenje u kliničku praksu interventnih kardioloških procedura (PCI sa i bez ugradnje stentova) praćeni su i usavršavanjem hirurškog načina lečenja koronarne bolesti. Poboljšana je protekcija miokarda, uvedena je sve češća totalna arterijska revaskularizacija, unapređena je off pump tehnika novim stabilizatorima, okluderima i šantovima, uvedene su u kliničku praksu mini procedure i robotika. Poslednjih godina evidentan je procentualni pad hirurških revaskularizacija, mada one za značajan broj bolesnika predstavljaju i dalje metodu izbora. Kod koronarnih bolesnika sa stenozom glavnog stabla ili sa trosudovnom bolesti, hirurška revaskularizacija je zlatan standard. Mnoge studije su upoređivale rezultate operativnog lečenja sa PCI procedurama.. Preživljavanje i pojava infarkata nisu se bitno razlikovali kod bolesnika sa jednosudovnom bolesti. Razlika nije dokazana ni kod bolesnika sa višesudovnom bolesti. Jedino je značajan broj reintervencija bio zastupljen u grupi PCI. Ipak, potrebno je naglasiti da su sve ove studije bile delimično dirigovane, one su imale tri bitna nedostatka:1) u studiju

su uključeni bolesnici sa manjim rizikom i sa povoljnim angiografskim nalazom (bez LM stenoze, bez okludiranih arterija), 2) u studije je uključen nedovoljan broj bolesnika i 3) period praćenja je kratak, prosek 3,7 godina.^{94,95,96}

Sredinom 90-tih godina, kao rezultat želje da se omogući efektan tretman koronarnih bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolesti, koji imaju povećan operativni rizik, razvila se nova terapijska procedura, hibridna koronarna revaskularizacija (HCR).⁹⁷ Angelini 1996.godine i Izzat 1997.godine objavili su prva iskustva i rezultate hibridnog tretmana.⁹⁷ Ova procedura ima više sinonima: hibridna, integralna, kombinovana, komplementarna i udružena koronarna revaskularizacija. U samom početku delovala je kao inovacija i spojnica interventne kardiologije i kardiohirurgije. Danas, HCR prezentuje prirodnu evoluciju dve discipline, usmerene ka lečenju posebne grupe, visoko rizičnih bolesnika. Nastala je posle inicijalnog iskustva sa off pump tehnikom, a u želji da se postigne optimalni efekat lečenja, manje invazivnom metodom. To je atraktivna alternativa konvencionalnoj revaskularizaciji, kombinacija PCI i hirurške revaskularizacije. Rezultat je istraživanja i stalnog kritičnog razmatranja. Početni rezultati su bili odlični. Pojava kasnih restenoza na PCI tretiranim koronarnim arterijama, je uticala na odluku da se ova procedura primenjuje samo kod određene grupe bolesnika.

Prvobitan oblik HCR je evoluirao i sada su aktuelna tri oblika. U *prvom* je primarna revaskularizacija, a sekundarna PCI. U *drugom* je obrnuto, dok je u *trećem* simultana procedura u istom aktu. Svaki od tri oblika ima određene prednosti, ali i nedostatke u odnosu na druga dva.

U prvom obliku nema povećanog rizika od krvarenja i tromboze stenta, jer se dvojna agresivna antiagregaciona terapija daje nakon revaskularizacije. Moguća je angiografska kontrola anastomoze arterijskog grafta (LIMA-LAD) i agresivniji PCI pristup zbog protektivnog dejstva arterijskog grafta. Nedostatak je što se intervencija vrši u dva akta, što nije komforno za bolesnika i što je u slučaju komplikacije prilikom PCI, neophodna reoperacija, ali to se dešava u manje od 1%.¹⁰⁰

U drugom obliku pogodnost je da se nepotpuna i komplikovana PCI može korigovati hitnom hirurškom revaskularizacijom, zatim PCI može biti agresivnija i obezbeđuje bolju kolateralnu cirkulaciju za revaskularizaciju u drugom aktu. Ovaj

oblik HCR je posebno važan za cilj ovog rada. PCI se može koristiti u AIM, kao terapija izbora, a lezije na neifarktnim arterijama se zbrinjavaju revaskularizacijom u drugom aktu. Nedostatak je što izostaje protekcija arterijskog grafta (LIMA-LAD) tokom PCI, zatim nema mogućnosti za angiografsku kontrolu i prisutan je povećani rizik od krvarenja zbog obavezne agresivne antiagregacione terapije.

Treći oblik je najkomfortniji za pacijenta i najjeftiniji, ali zahteva dobru logistiku i uvežbanost dva tima. Svaka komplikacija može biti rešena u istom aktu, a moguća je i angiografska kontrola anastomoze LIMA-LAD. Značajan angiografski defekt se javlja u 1-3%.⁹⁹ Ova procedura zahteva poseban protokol, heparin se ne neutrališe protaminom nakon revaskularizacije, a klopidogrel se u dozi od 300mg kroz sondu daje bolesniku, nakon izlaska iz operacione sale.¹⁰¹

Prednosti ove procedure su pre svega vezane za odsustvo Ecc, koja može biti odgovorna za disfunkciju vitalnih organa i neuropsihičke abnormalnosti: depresija, gubitak memorije, dezorijentacija, konfuzija, agitiranost, oslabljeno opažanje i poremećena koordinacija. Zatim, nema manipulacije aortom koja može biti kalcifikovana; nema manipulacije srcem u slučaju postojanja kalcifikovanog mitralnog ringa; nema embolizacija vazduhom usled kanulacije i aterosklerotičnim fragmentima kod bolesne aorte. Procedura je češće manje invazivna, revaskularizacija se obavlja kroz mini torakotomiju. Retka je respiratorna disfunkcija (koja se češće javlja kod medijalne sternotomije i lokalnog hlađenja srca ledom), oporavak je brži, nema bola, a bolji je estetski efekat.

Procedura ima svoje mesto kod revaskularizacije starijih koronarnih bolesnika, gojaznih, kod bolesnika koji su prethodno lečeni zračnom terapijom grudnog koša, kod reoperacija, kod bolesnika sa udruženim komorbiditetom (tuberkuloza, hronična obstruktivna bolest pluća, hronična bubrežna insuficijencija, maligna bolest, moždani insult, loša funkcija leve komore), kod bolesnika sa „porcelanskom” aortom i kalcifikovanim mitralnim ringom, kod bolesnika sa stentabilnim a negraftabilnim arterijama (stenozna stabla Cx, sa malim marginalnim granama).¹⁰² Idealan pacijent za HCR je visoko rizičan bolesnik sa značajnom stenozom LAD i RCA ili pacijent sa stenozom LAD i stabla Cx. Superiornost LIMA graft bi bila iskorišćena za revaskularizaciju LAD mini invazivnom procedurom, a stenozna na drugoj arteriji

rešena bi PCI sa implantacijom DES. Kontraindikacije HCR su vezane za ograničavajuću sposobnost PCI, u smislu tretmana suženja glavnog stabla, dugačkih stenoza, bifurkacionih lezija, kalcifikovanih arterija, hroničnih oklizija i izmenjenih arterija malog dijametra.¹⁰¹

Limitirajući faktori su razlog za malu zastupljenost HCR u revaskularizaciji koronarnih bolesnika, svega 2-5%: visoka cena BMS, a naročito DES,⁹⁸ zatim kasna in stent restenoza, potreba za dobrom logistikom i obučanim kardiološkim timom (tim je obučen ako ostvari više od 100 PCI procedura godišnje, a pojedinac je obučen ako godišnje uradi više 30 PCI procedura),⁶³ potreba za dvojnou antiagregacionom terapijom, tehnička osposobljenost kardiohirurga (prisutna je krivulja učenja, hirurg prelazi sa konvencionalnog kreiranja anastomoze na najčešće mini invazivnu proceduru), nekompletnost revaskularizacije.¹⁰³ HCR se ne nalazi u preporukama za revaskularizaciju višesudovne koronarne bolesti.¹⁰³

Reintervencije kod HCR nastaju iz dva razloga: zbog in stent restenoza i nekompletne revaskularizacije kod primarne intervencije. U ARTS studiji konstatovana je kompletna revaskularizacija hibridnom procedurom kod 68-70% bolesnika.¹⁰¹

Nakon petnaestogodišnjeg razvoja i usavršavanja hibridnih procedura, još uvek postoji razlika u pristupu i shvatanju ove procedure kod interventnih kardiologa i kardiohirurga. Kardiohirurzi ne veruju u udaljenu prohodnost stentova u 87,5%, ubedjeni su u superiornost arterijskog grafta (LIMA) u 97%, samo 10% veruje da je prohodnost stentova bolja od venskih graftova i samo 10% kardiohirurga je naklonjeno HCR procedurama. Kardiolozi se slažu u superiornost arterijskog grafta u 99%, veruju u HCR procedure u 50%, smatraju da je stent bolje rešenje od venskog grafta u 68%, samo njih 2% je učestvovalo u hibridnim procedurama, a 50% ima želju da učestvuje.

U poslednje tri decenije prisutno je stalno istraživanje i traganje za optimalnom strategijom u revaskularizaciji ishemičkog miokarda. Optimalna strategija podrazumeva sigurnu i efektanu proceduru, najbolje kratkoročne i udaljene rezultate, minimalnu invazivnost i prihvatljiv morbiditet, da nije skupa i da ne zahteva dug oporavak i hospitalizaciju.¹⁰²

U savremenoj praksi, sve je veći broj bolesnika koji su u AIM tretirani PCI procedurom. Pri tome je konstatovana i višesudovna koronarna bolest. Po kardiološkim preporukama u AIM tretira se samo infarktna arterija, iz razloga da se ne stvori potencijalno novi problem (sem bolesnika u kardiogenom šoku i bolesnika koji imaju akutnu trombozu više krvnih sudova, indikovana je višesudovna PCI). U drugom aktu, nakon oporavka pacijenta od AIM, sprovodi se kompletna hirurška revaskularizacija srca.

U literaturi trenutno ima jako malo podataka o rezultatu lečenja bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolesti, koji su u AIM nastalom zbog okluzije desne koronarne arterije, različito tretirani PCI ili primenom fibrinolitičke terapije, a nakon oporavka od AIM, kompletno revaskularizovani hirurškim putem.

II HIPOTEZA

1. Autor polazi od pretpostavke da bolesnici sa trosudovnom koronarnom bolesti, koji su u AIM nastalom zbog okluzije desne koronarne arterije, tretirani PCI, nakon hirurške revaskularizacije imaju bolji rezultat lečenja u odnosu na bolesnike sa trosudovnom koronarnom bolesti, koji su u AIM lečeni fibrinolitičkom terapijom, a potom revaskularizovani.

2. Druga pretpostavka je da različiti tretman u AIM nema uticaja na operativni i rani postoperativni morbiditet i mortalitet.

III CILJ RADA

Ciljevi ove disertacije su da se ispita:

1. Da li postoji značajna razlika, između grupe bolesnika sa trosudovnom koronarnom bolesti koji su u AIM nastalom zbog okluzije desne koronarne arterije tretirani PCI i grupe sa trosudovnom koronarnom bolesti, koji su u AIM tretirani fibrinolitičkom reperfuzionom terapijom, u pogledu učestalosti operativnih i neposrednih postoperativnih komplikacija i to: ukupnoj dužini trajanja hirurške revaskularizacije, trajanju ekstrakorporalne cirkulacije (Ecc), trajanju aortne klemme (Acc), broju, vrsti i lokalizaciji graftova, načinu rešavanja značajne mitralne regurgitacije, potrebi za inotropnom potporom u neposrednom postoperativnom toku, nadoknadi krvi i derivata krvi, dužini mehaničke ventilacije, ukupnoj učestalosti hirurških komplikacija (krvavaljenje, infekcija rane, dehiscencija grudne kosti, potreba za reintervencijom), dužini boravka na Odeljenju intenzivne nege, ukupnog trajanja hospitalizacije i mortaliteta unutar 30 dana.

2. Da li postoji značajna razlika među grupama nakon tromesečnog i šestomesečnog praćenja u: kliničkim parametrima (prelazak bolesnika u najmanje jednu funkcionalnu NYHA klasu niže u odnosu na preoperativnu, kao dokaz globalnog poboljšanja zdravlja), elektrokardiografskim nalazima (EKG u miru u smislu redukcije eventualnih preoperativnih poremećaja srčanog ritma, zatim EKG pri fizičkom opterećenju – test opterećenja ETT), ehokardiografskim nalazima (promena vrednosti ejectionne frakcije - EF po Simpsonu, promene u globalnoj i segmentnoj kontraktilnosti LK, promene u veličini LK i DK, redukciji mitralne regurgitacije, promene u veličini i volumenu leve pretkomore) i mortalitetu.

IV METODOLOGIJA

1. MATERIJAL

Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije, na Klinici za kardiohirurgiju i Klinici za kardiologiju KCS, u periodu od 01.09.2009.godine do 01.03.2011.godine. Bolesnici su u studiju izabrani metodom slučajnog izbora. Studija je obuhvatila 90 bolesnika, koji su imali indikaciju za hiruršku revaskularizaciju srčanog mišića, zbog postojanja trosudovne koronarne bolesti, a svi su preležali STEMI infarkt zbog okluzije desne koronarne arterije. Bolesnici su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu od 45, čine bolesnici koji su u AIM tretirani PCI sa implantacijom stenta, jednog ili više, ili su samo dilatirani bez upotrebe stenta (hibridna grupa). Drugu grupu od 45 bolesnika, čine bolesnici koji su u AIM tretirani fibrinolitičkom reperfuzionom terapijom (kontrolna grupa).

U studiju nisu ušli bolesnici sa preležanim AIM druge lokalizacije, bolesnici koji su stariji od 75 godina, bolesnici koji imaju istovremeno i oboljenje aortnog zalistka, zatim bolesnici čije lečenje zahteva još neku konkomitantnu kardiohiruršku proceduru i bolesnici sa teškim pridruženim oboljenjima drugih organskih sistema.

2. METOD RADA

A. TRETMAN U AKUTNOM INFARKTU MIOKARDA

Svi bolesnici iz studije su doživeli STEMI infarkt, zbog okluzije desne koronarne arterije.

U kontrolnoj grupi je 45 bolesnika, koji su odabrani za studiju metodom slučajnog izbora, kod kojih je u AIM nastalom zbog okluzije desne koronarne arterije, kao reperfuziona terapija, primenjena fibrinolitička terapija u regionalnoj Koronarnoj jedinici ili na Odeljenju intenzivne nege opšte bolnice. Doza i način primene fibrinolitika zavisio je tipa fibrinolitika. Nakon prolaska akutne faze, bolesnicima je urađena kataterizacija srca sa selektivnom koronarografijom i ventrikulografijom.

Konstatovan je stepen efikasnosti reperfuzije, karakterom TIMI protoka desne koronarne arterije. Kod ovih bolesnika su konstatovana i hemodinamski značajna suženja u segmentu arterije LAD i arterije Cx. Kao bolesnici sa trosudovnom koronarnom bolesti, postali su kandidati za kardiohiruršku revaskularizaciju nakon oporavka od AIM.

U hibridnoj grupi je isto 45 bolesnika. I ovi bolesnici su za studiju odabrani metodom slučajnog izbora. Oni su u optimalnom vremenskom periodu od nastanka simptoma, stigli do referentnog kardiološkog centra sa salom za kateterizaciju srca i edukovanom kardiološkom ekipom. Primenjena je strategija neposredne koronarografije kod bolesnika sa AIM i trijaža. Uradjena je kataterizacija srca sa selektivnom koronarografijom i ventrikulografijom. Kod svih bolesnika infarktna arterija, desna koronarna arterija, je tretirana PCI procedurom. To podrazumeva balom dilataciju arterije, bez ugradnje stenta ili sa ugradnjom jednog ili više stenta. Tom prilikom su konstatovana značajna suženja i na arterijama u sistemu LAD i u sistemu arterije Cx. Kao bolesnici sa trosudovnom koronarnom bolesti postali su kandidati za kardiohiruršku revaskularizaciju nakon oporavka od AIM.

B. HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA

Svi bolesnici su operisani na Klinici za kardiohirurgiju KCS u toku 2009.godine i 2010. godine. Preoperativno kod svih bolesnika iz terapije je isključen aspirin, a bolesnicima iz hibridne grupe isključen je u drugi antiagregacioni lek klopidogrel. Primenjena je standardna procedura ili off pump tehnika, na kucajućem srcu, bez upotrebe mašine za vantelesni krvotok. Standardna procedura podrazumeva primenu ekstrakorporalne cirkulacije i rad na mirnom i obeskrvljenom srcu. Miokardna zaštita je obezbeđena primenom kristaloidne kardioplegije i umerene hipotermije 32-34°C. Za premošćavanje korišćeni su arterijski graftovi (a. thoracica interna) i venski graftovi (v. saphena magna). Po operaciji bolesnici su boravili na Odelenju intenzivne nege (OIN), gde su praćeni i korigovani vitalni parametri. Nakon postizanja potpune hemodinamske stabilnosti prevedeni su na Kliničko odelenje. Nastavljeno je praćenje, kontrolisanje i lečenje ovih bolesnika do oporavka

(sposobnost za samostalno funkcionisanje). Tada su otpušteni kući ili su prevedeni u regionalnu bolnicu do potpunog zarastanja operativnih rana i vađenja konaca.

C. KONTROLNI PREGLEDI

Nakon operativnog lečenja bolesnici su kontrolisani nakon jedan, tri i šest meseci.

Kontrolni pregled nakon mesec dana je podrazumevao klinički pregled (kontrola uredno zaraslih operativnih rana i stabilnosti grudne kosti) i elektrokardiografski standardni pregled.

Kontrolni pregled nakon tri i šest meseci je podrazumevao klinički, elektrokardiografski, ergometrijski i ehokardiografski pregled.

Elektrokardiografski zapis je dobijen na standardnom 12-kanalnom EKG aparatu NIHON COHDEN, u ležećem položaju bolesnika.

Ergometrijski testovi su izvršeni u Kabinetu za ergometriju i funkcionalno ispitivanje, u Piliklinici, Klinike za kardiologiju KCS. Primenjen je Bruce-ov treadmill protokol, a korišćen je aparat HP Cosmos. Kod bolesnika koji zbog objektivnih problema sa nogom nisu bili u stanju da se podvrgnu treadmill testu, urađen je farmakološki test, dobutaminski stres ehokardiografski test, na aparatu Esaote My Lab 60.

Ehokardiografsko ispitivanje je sprovedeno primarno u ustanovi gde je bolesnik lečen od AIM, a kontrolno u Kabinetu za ehokardiografiju, Klinike za kardiologiju KCS, na aparatu Simens Sequoia Acuson.

D. PROTOKOL PRAĆENJA

Svi bolesnici bi prošli isti protokol praćenja koji podrazumeva:

- 1) Administrativni i demografski podaci
- 2) Podaci u AIM: klasifikacija u neku od NYHA funkcionalnih klasa; elektrokardiografski zapis; ehokardiografski nalaz (EF po Simpsonu, globalna i segmentna pokretljivost zidova LK, veličina LK i DK, stepen mitralne regurgitacije, veličina i volumen leve pretkomore)
- 3) Preoperativni podaci: koronarografski nalaz, elektrokardiografski zapis, ehokardiografski podaci (EF po Simpsonu, globalna i segmentna pokretljivost zidova

LK, veličina LK i DK, stepen mitralne regurgitacije, dijametar i volumen leve pretkomore).4) Intraoperativni parametri: dužina trajanja operativnog zahvata, trajanje ekstrakorporalne cirkulacije (Ecc), trajanje aortne kleme (Acc), broj, vrsta i lokalizacija graftova u revaskularizaciji, način

rešavanje hemodinamski značajne mitralne regurgitacije.

5) Neposredni postoperativni parametri: potreba za inotropnom potporom u neposrednom postoperativnom toku, potreba za nadoknadom krvi i derivata krvi, dužina mehaničke ventilacije, prisustvo hirurških komplikacija (krvavljenje, infekcija rane, defiscencija grudne kosti, potreba za reintervencijom), dužina boravka na Odelenju intenzivne nege, ukupno trajanje hospitalizacije, mortalitet unutar prvih 30 dana.

6) Parametri kliničke efikasnosti revaskularizacije, kod obe grupe bolesnika, nakon tri meseca: klinički parametri (redukcija srčanih simptoma i globalno poboljšanje statusa izraženo u prelasku bolesnika iz jedne u drugu grupu funkcionalne NYHA klase), elektrokardiografski nalaz (EKG u miru, sa redukcijom blagih i malignih poremećaja srčanog ritma, EKG pri naporu, test-opterećenja, (ETT), kao dobar kontrolor efikasnosti hirurške revaskularizacije), ehokardiografski nalaz (promena u EF po Simpsonu, promena u globalnoj i segmentnoj pokretljivosti zidova LK, promene u veličini LK i DK, redukcija mitralne regurgitacije, promena dijametra i volumena leve pretkomore), mortalitet u prva tri meseca.

7) Parametri kliničke efikasnosti revaskularizacije, kod obe grupe bolesnika, nakon šest meseci: klinički parametri (redukcija srčanih simptoma i globalno poboljšanje statusa izraženo u prelasku bolesnika iz jedne u drugu grupu funkcionalne NYHA klase), elektrokardiografski nalaz (EKG u miru), ehokardiografski nalaz (promena u EF po Simpsonu, promena u globalnoj i segmentnoj pokretljivosti zidova LK, promene u veličini LK i DK, redukcija mitralne regurgitacije, promena dijametra i volumena leve pretkomore), mortalitet u prvih šest meseci.

E. STATISTIČKA ANALIZA

Dovoljan broj jedinica posmatranja izračunat je na osnovu pretpostavke o očekivanoj razlici u stopi dobrog oporavka bolesnika od minimalno 0,25 između bolesnika sa PCI i sa fibrinolizom. Na osnovu iskustvenih podataka o stopi oporavka ($p_1=0,90$ i $p_2=0,65$), za prethodno izabranu alfa grešku od 0,05 i beta grešku od 0,20 (moć studije 80%); izračunata potrebna veličina uzorka je 40 ispitanika po grupi. Uz mogućnost nedostajućih podataka od 10% u šestomesečnom periodu praćenja, broj ispitanika po grupi je 44.

Statistička analiza je uradjena korišćenjem statističkog programa SPSS (SPSS for Windows, release 17.0, SPSS, Chicago, IL). U radu su od metoda deskriptivne statistike korišćene: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija i interkvartilni opseg) i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike korišćene su: a) metode identifikacije empirijskih raspodela, b) metode za procenu značajnosti razlike i to: Student-ov t test i Mann Whitney test za numeričke varijable, Hi-kvadrat za kategorijalne varijable, Friedman-ov test i dvofaktorska ANOVA za ponovljena merenja uz merenje interakcije među ispitivanim grupama (General Linear Model - GLM). Za analizu preživljavanja korišćena je Kaplan-Meier-ova metoda, dok je za identifikaciju prediktora lošeg oporavka operisanih bolesnika korišćena univarijantna logistička regresiona analiza uz računanje relativnog rizika (RR) i 95% interval poverenja za RR.

V REZULTATI

U studiju je uključeno 45 bolesnika sa AIM STEMI lečenih PCI bez implantacije stenta ili sa implantacijom jednog ili više stentova (hibridna grupa) i 45 bolesnika tretiranih fibrinolitičkom terapijom (kontrolna grupa), svi sa indikacijom za revaskularizaciju srčanog mišića zbog postojanja trosudovne koronarne bolesti i preležanim infarktom zbog okluzije desne koronarne arterije.

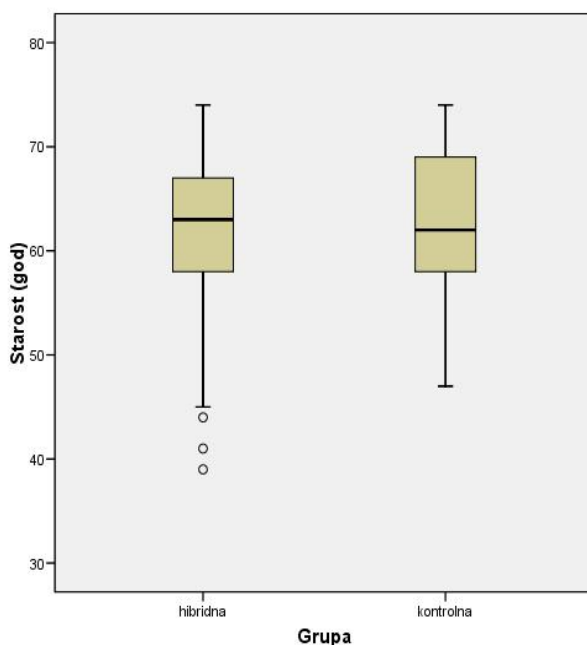
Deskriptivni statistički parametri za starost bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazani su u Tabeli br.1. i Grafikonu br. 1.

Tabela br. 1.

Deskriptivni statistički parametri za starost bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Grupa	x	sd	min	max
Starost hibridna	61,62	8,01	39	74
kontrolna	62,69	7,98	47	74

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti ispitanika između ispitivanih grupa ($t= 0,633$; $p= 0,529$).



Grafikon br. 1.

Deskriptivni statistički parametri za starost bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

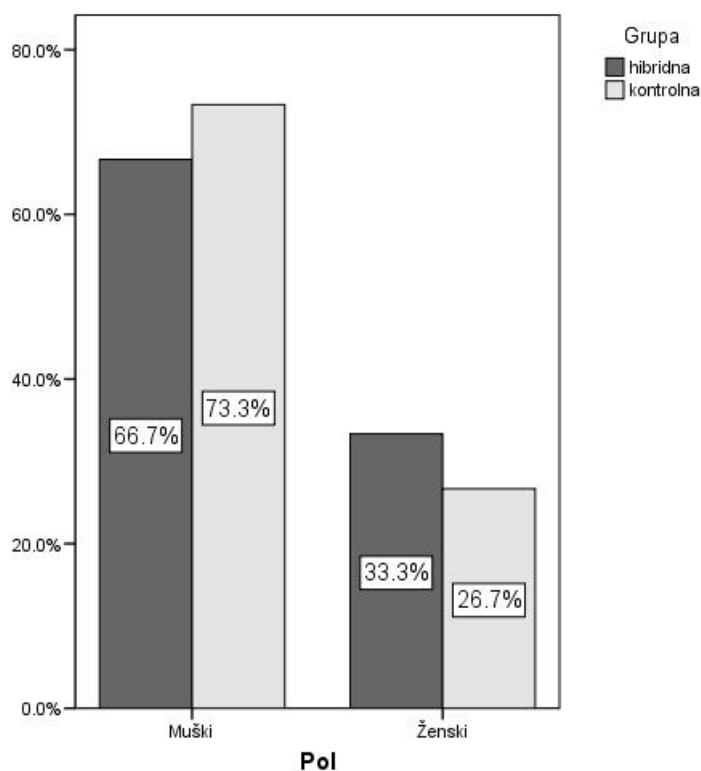
Distribucija ispitanika po polu u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.2. i na Grafikonu br. 2.

Tabela br. 2.

Distribucija ispitanika po polu u hibridnoj i kontrolnoj grupi

		Grupa		Total	
		hibridna	kontrolna		
Pol	Muški	n	30	33	63
		%	66,7%	73,3%	70,0%
	Ženski	n	15	12	27
		%	33,3%	26,7%	30,0%
Total		n	45	45	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po polu između ispitivanih grupa ($\chi^2= 0,476$; $p= 0,490$).



Grafikon br. 2.

Deskriptivni statistički parametri za starost bolesnika u hibridnoj

Zastupljenost PCI sa i bez implantacije stenta, kao i broj ugrađenih stentova kod bolesnika u hibridnoj grupi prikazani su u Tabeli br.3.

Tabela br. 3.

Zastupljenost implantacije stenta i broj ugrađenih stentova kod bolesnika sa PCI u hibridnoj grupi

Ispitivana karakteristika	n	%
PCI		
Sa stentom	42	93,3
Bez stenta	3	6,7
Broj stentova		
1	18	42,9
2	16	38,1
3	6	14,3
4	2	4,8
Med (IQR), min-max	2(1)	1-4

Preoperativna zastupljenost NYHA klase kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazani su u Tabeli br.4.

Tabela br. 4.

Preoperativna zastupljenost NYHA klase kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Ispitivana karakteristika	Grupa		Total	
	hibridna	kontrolna		
NYHA pre II	n	5	2	7
	%	11,1%	4,4%	7,8%
III	n	34	35	69
	%	75,6%	77,8%	76,7%
IV	n	6	8	14
	%	13,3%	17,8%	15,6%
Total	n	45	45	90
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna razlika u NYHA klasi između ispitivanih grupa ($\chi^2= 1,586$; $p= 0,453$).

Preoperativni deskriptivni statistički parametri za EF(%), LV, RV i LA bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazani su u Tabeli br.5. i Grafikonu br. 3.

Tabela br. 5.

Preoperativni deskriptivni statistički parametri za EF(%), LV, RV i LA bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

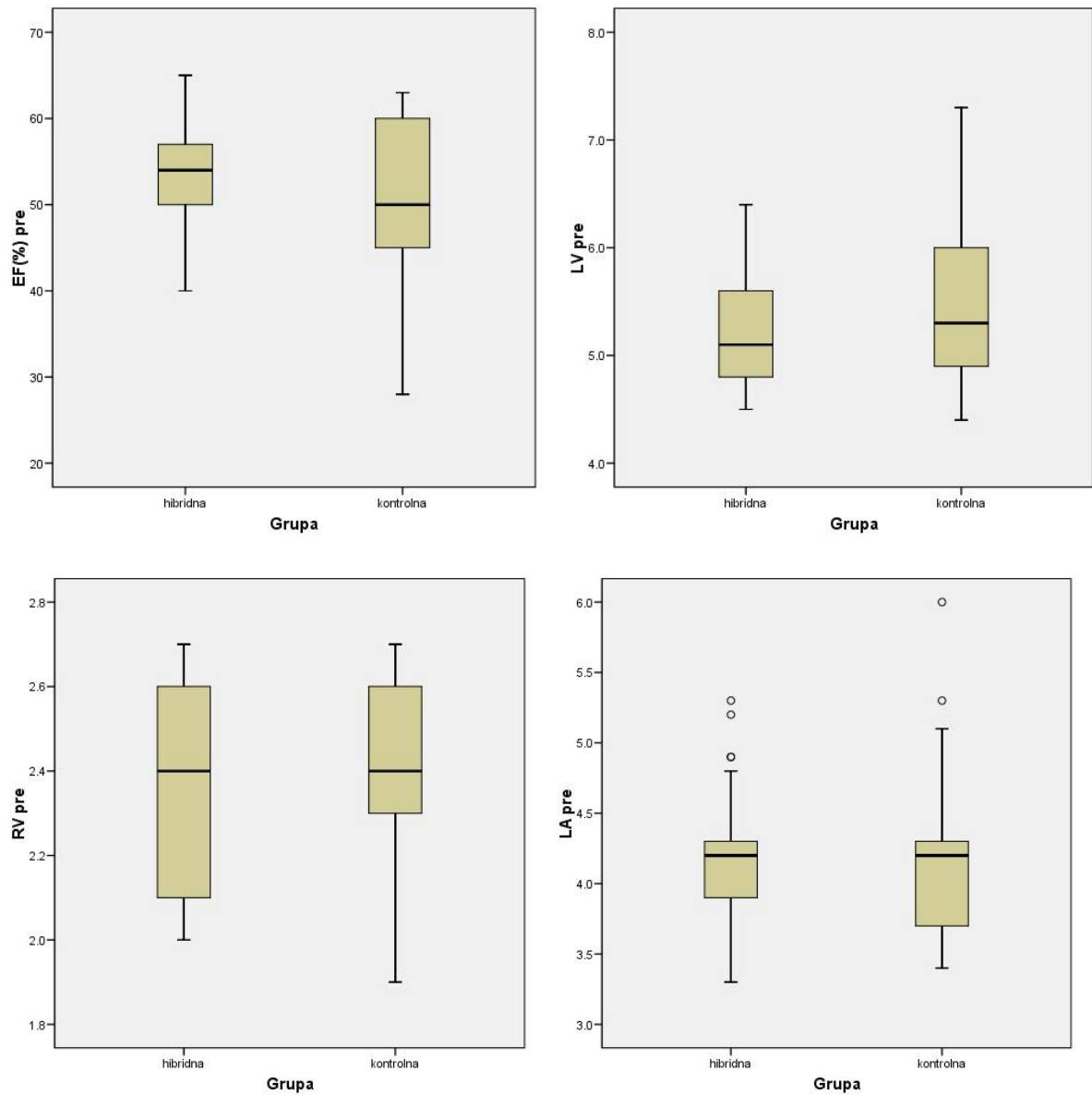
	Grupa	x	sd	t	p
EF(%) pre	hibridna	53,58	5,94	1,827	0,071
	kontrolna	50,67	8,88		
LV pre	hibridna	5,20	0,55	1,978	0,051
	kontrolna	5,46	0,67		
RV pre	hibridna	2,38	0,23	0,414	0,680
	kontrolna	2,40	0,22		
LA pre	hibridna	4,20	0,42	0,508	0,613
	kontrolna	4,15	0,55		

U kontrolnoj grupi ispitanika prosečna vrednost EF (%) je niža nego u hibridnoj grupi ($50,67 \pm 8,88$ prema $53,58 \pm 5,94$). Vrednost verovatnoće za prihvatanje značajnosti razlike u prosečnim vrednostim EF (%) je blizu granične vrednosti ($t=1,827$; $p=0,071$).

U kontrolnoj grupi ispitanika prosečna vrednost LV (mm) je veća nego u hibridnoj grupi ($5,46 \pm 0,67$ prema $5,20 \pm 0,55$). Vrednost verovatnoće za prihvatanje značajnosti razlike u prosečnim vrednostim LV (mm) je blizu granične vrednosti ($t=1,978$; $p=0,051$).

Ne postoji statistički značajna razlika u preoperativnim vrednostima RV (mm) između ispitivanih grupa ($t=0,414$; $p=0,680$).

Ne postoji statistički značajna razlika u preoperativnim vrednostima LA (mm) između ispitivanih grupa ($t=0,508$; $p=0,613$).



Grafikon br. 3.

Preoperativni deskriptivni statistički parametri za EF(%), LV, RV i LA bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Preoperativna zastupljenost segmentnih ispada na ultrazvučnom pregledu bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.6.

Tabela br. 6.

Preoperativna zastupljenost segmentnih ispada na ultrazvučnom pregledu bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Ispitivana karakteristika			Grupa		Total
			hibridna	kontrolna	
Segmentni ispad	bazalno+	n	18	17	35
		%	40,0%	37,8%	38,9%
	bazalno ++	n	11	10	21
		%	24,4%	22,2%	23,3%
	bazalno +++	n	5	9	14
		%	11,1%	20,0%	15,6%
	bez ispada	n	11	9	20
		%	24,4%	20,0%	22,2%
Total		n	45	45	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti segmentnih ispada između ispitivanih grupa ($\chi^2= 1,419$; $p= 0,701$).

Preoperativna zastupljenost mitralne regurgitacije bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.7.

Tabela br. 7.

Preoperativna zastupljenost mitralne regurgitacije bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

			Grupa		Total
			hibridna	kontrolna	
MR pre	nema	n	17	12	29
		%	38,6%	26,7%	32,6%
1+	n		20	16	35
		%	43,2%	35,6%	39,3%
1-2+	n		3	4	7
		%	6,8%	8,9%	7,9%
2+	n		2	11	13
		%	4,5%	24,4%	14,6%
2-3+	n		1	1	2
		%	2,3%	2,2%	2,2%
3+	n		2	1	3
		%	4,5%	2,2%	3,4%
Total	n		45	45	89
		%	100,0%	100,0%	100,0%

U kontrolnoj grupi ispitanika veća je zastupljenost bolesnika sa stepenom MR 2+ ili većim nego u hibridnoj grupi (28,8% prema 11,3%). Klinički značajna razlika nije dostigla statističku značajnost u zastupljenosti MR između ispitivanih grupa ($\chi^2=7,816$; $p=0,167$).

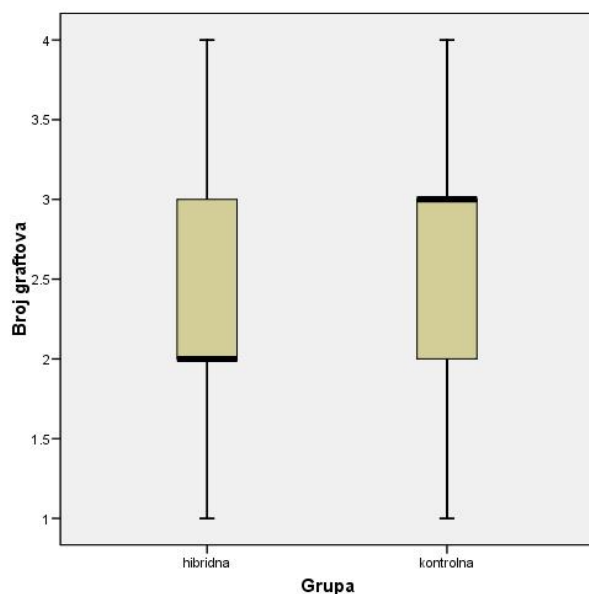
Deskriptivni statistički parametri za broj graftova kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazani su u Tabeli br.8 i Grafikonu br.4.

Tabela br.8.

Deskriptivni statistički parametri za broj graftova kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Grupa		parametar	
Broj graftova	hibridna	x	2,40
		Med	2,00
		Sd	0,78
		Min	1
		Max	4
		IQR	1
	kontrolna	x	2,62
		Med	3,00
		Sd	0,61
		Min	1
		Max	4
		IQR	1

U kontrolnoj grupi ispitanika korišćen je veći broj graftova nego u hibridnoj grupi (3 prema 2). Klinički značajna razlika nije dostigla statističku značajnost u broj graftova između ispitivanih grupa ($Z = 1,503$; $p = 0,133$).



Grafikon br.4.

Deskriptivni statistički parametri za broj graftova kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Deskriptivni statistički parametri za trajanje operacije, ECC i ACC kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazani su u Tabeli br.9 i Grafikonu br.5.

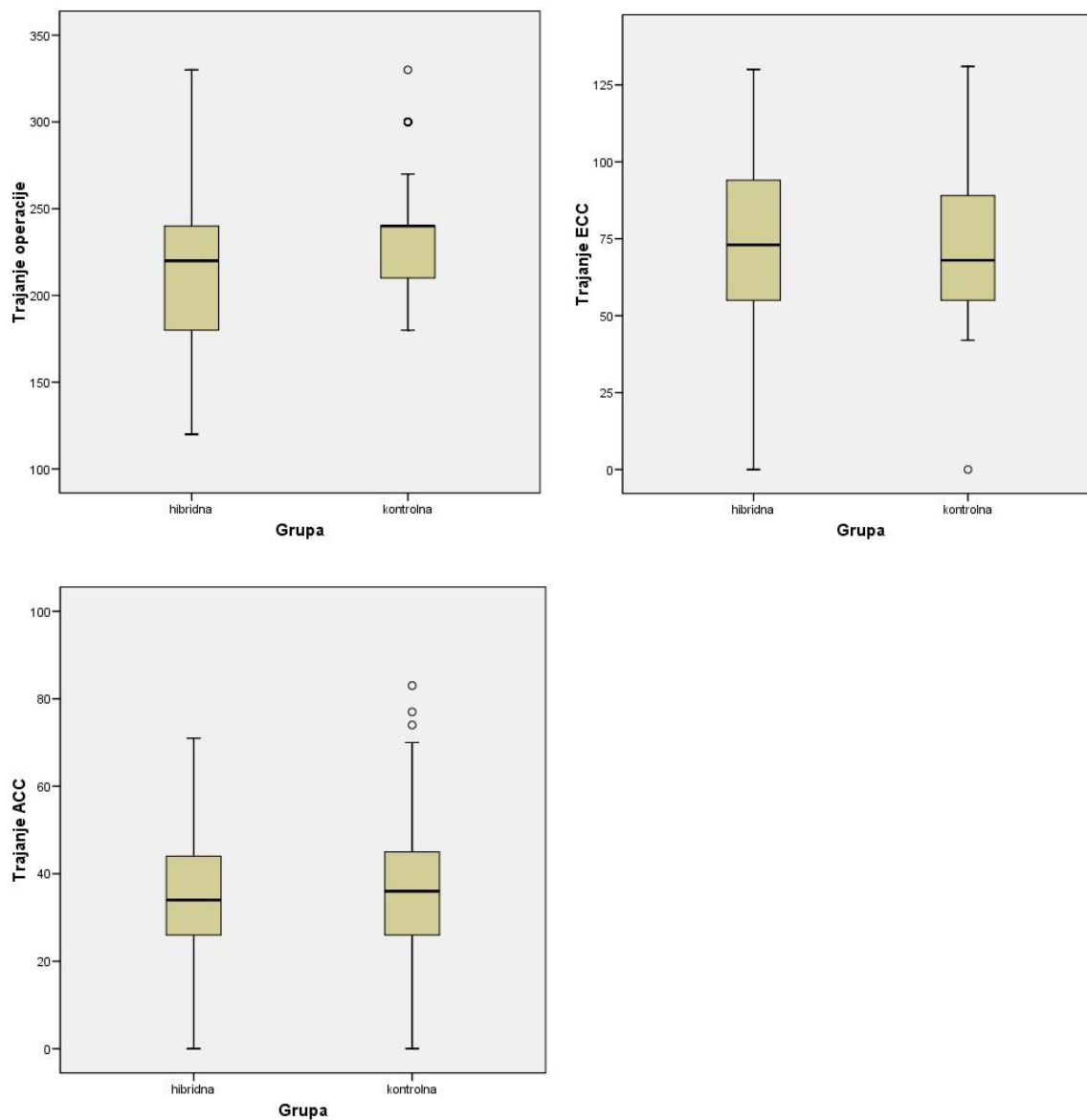
Tabela br. 9.

Deskriptivni statistički parametri za trajanje operacije, ECC i ACC kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Grupa		Trajanje operacije	Trajanje ECC	Trajanje ACC
hibridna	x	219,00	73,27	36,33
	Med	220,00	73,00	34,00
	Sd	48,449	616,10	14,81
	Min	120	24,822	0
	Max	330	0	71
	IQR	60	40	21
kontrolna	x	231,14	73,33	38,24
	Med	240,00	68,00	36,00
	Sd	40,704	28,22	17,19
	Min	180	0	0
	Max	330	131	83
	IQR	30	36	20

U kontrolnoj grupi ispitanika medijana trajanja operacije bila duža nego u hibridnoj grupi (240 prema 220). Klinički značajna razlika nije dostigla statističku značajnost u trajanju operacije između ispitivanih grupa ($Z= 1,138$; $p> 0,05$).

Ne postoji statistički značajna razlika u trajanju ECC i ACC između ispitivanih grupa ($Z=0,339$; $Z= 0,444$; $p> 0,05$ za oba).



Grafikon br. 5.

Deskriptivni statistički parametri za trajanje operacije, ECC i ACC kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

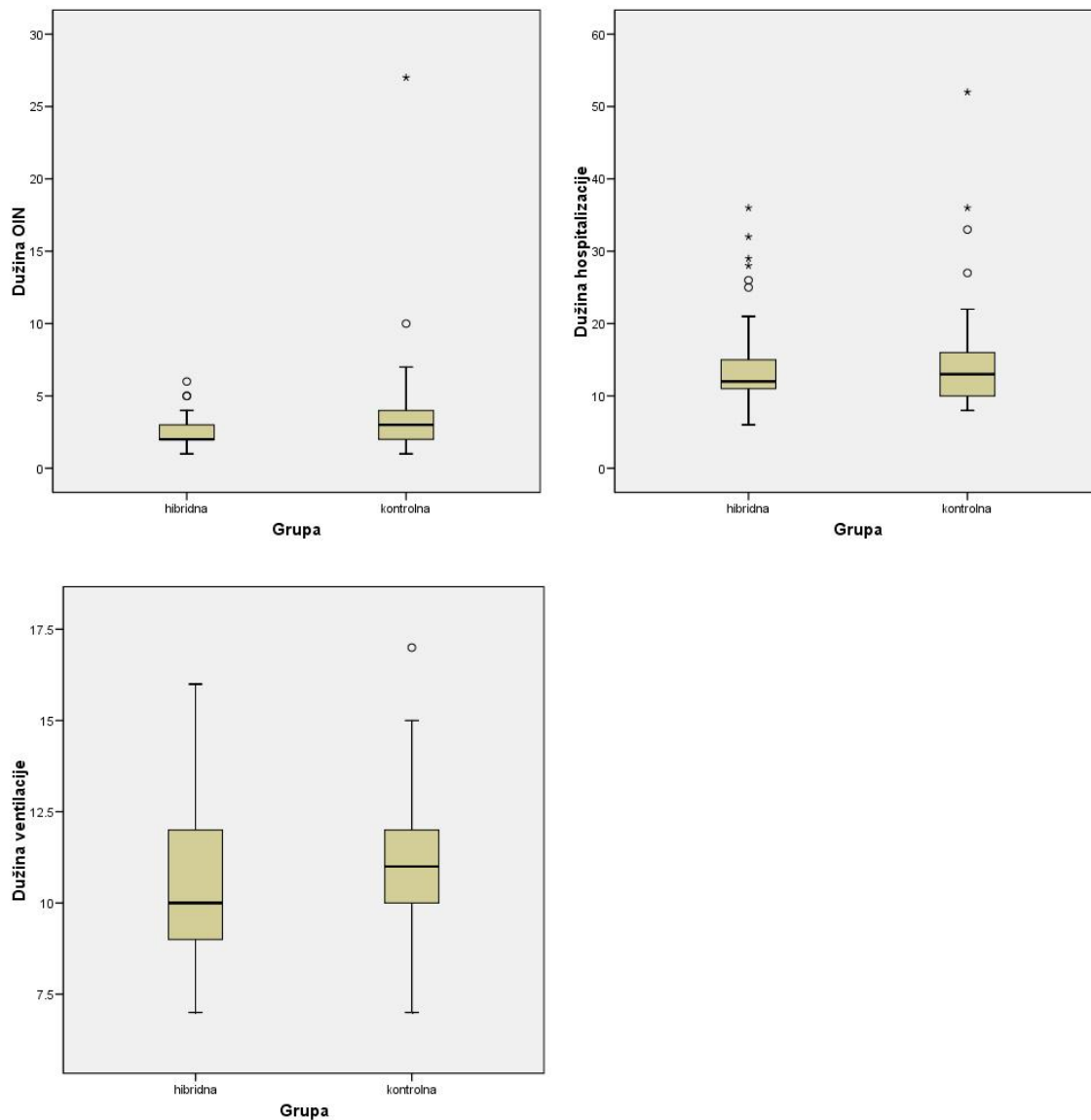
Deskriptivni statistički parametri za dužinu boravka u intenzivnoj nezi, ukupnu dužinu hospitalizacije i dužinu ventilacije kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazani su u Tabeli br.10 i Grafikonu br.6.

Tabela br. 10.

Deskriptivni statistički parametri za dužinu boravka u intenzivnoj nezi, ukupnu dužinu hospitalizacije i dužinu ventilacije kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Grupa	Dužina OIN	Dužina hospitalizacije	Dužina ventilacije-(h)	
hibridna	x	2,78	14,56	10,67
	Med	2,00	12,00	10,00
	Sd	1,04	6,68	1,87
	Min	1	6	7
	Max	6	36	16
	IQR	1	5	3
kontrolna	x	3,67	14,80	10,89
	Med	3,00	13,00	11,00
	Sd	3,87	8,17	1,70
	Min	1	8	7
	Max	27	52	17
	IQR	2	6	2

Ne postoji statistički značajna razlika u dužini boravka u intenzivnoj nezi, ukupnoj dužini hospitalizacije i dužini ventilacije između ispitivanih grupa ($Z=1,325$; $Z=0,045$; $Z=0,568$; $p> 0,05$ za sve).



Grafikon br. 6.

Deskriptivni statistički parametri za dužinu boravka u intenzivnoj nezi, ukupnu dužinu hospitalizacije i dužinu ventilacije kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Zastupljenost primene inotropa kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.11.

Tabela br. 11.

Zastupljenost primene inotropa kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

			Grupa		Total
			hibridna	kontrolna	
Inotropi	ne	n	35	36	71
		%	77,8%	80,0%	78,9%
da	n		10	9	19
		%	22,2%	20,0%	21,1%
Total	n		45	45	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti primene inotropa između ispitivanih grupa ($\chi^2= 0,067$; $p= 0,796$).

Zastupljenost primene krvi i derivata krvi kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.12.

Tabela br. 12.

Zastupljenost primene krvi i derivata krvi kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

			Grupa		Total
			hibridna	kontrolna	
Krv i derivati krvi	ne	n	1	6	7
		%	2,2%	13,3%	7,8%
da	n		44	39	83
		%	97,8%	86,7%	92,2%
Total	n		45	45	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika koji su primili krv i derivate krvi između ispitivanih grupa ($\chi^2= 3,873$; $p= 0,049$). U hibridnoj grupi je češća primena krvi i krvnih derivata.

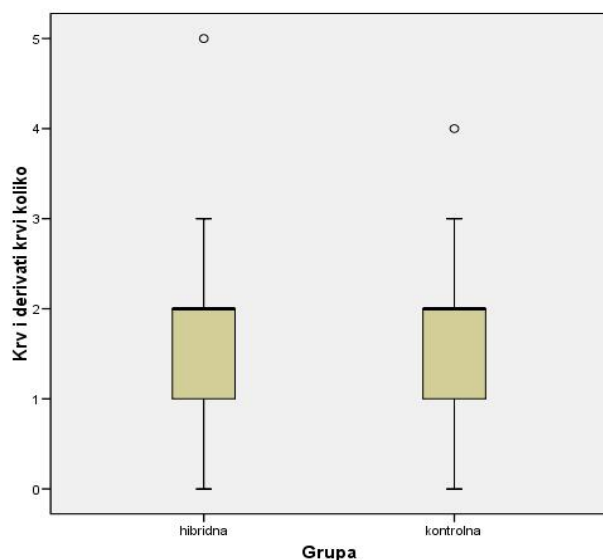
Deskriptivni statistički parametri za aplikovanu krv i derivate krvi kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazani su u Tabeli br.13 i Grafikonu br.7.

Tabela br. 13.

Deskriptivni statistički parametri za aplikovanu krv i derivate krvi kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Grupa		Parametar	
Krv i derivati krvi	hibridna	x	1,67
		Med	2,00
		Sd	0,87
		Min	0
		Max	5
		IQR	1
		kontrolna	x
	Med		2,00
	Sd		0,91
	Min		0
	Max		4
	IQR		1

Ne postoji statistički značajna razlika u broju date krvi i derivata krvi između ispitivanih grupa ($Z= 0,411$; $p= 0,681$).



Grafikon br. 7.

Deskriptivni statistički parametri za aplikovanu krv i derivate krvi kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

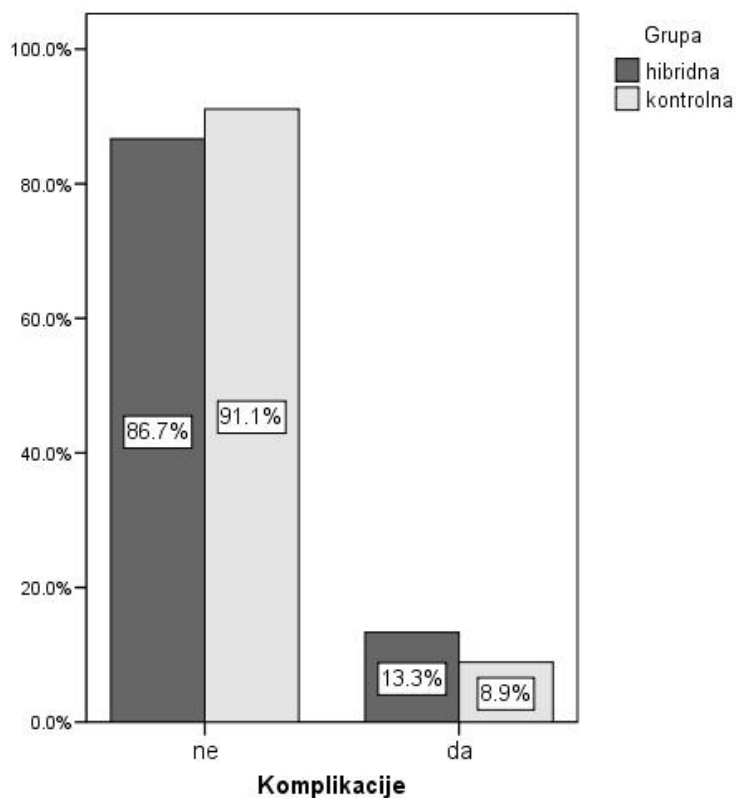
Zastupljenost komplikacija kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.14. i Grafikonu br.8.

Tabela br.14.

Zastupljenost komplikacija kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

			Grupa		Total
			hibridna	kontrolna	
Komplikacije	ne	n	39	41	80
		%	86,7%	91,1%	88,9%
	da	n	6	4	10
		%	13,3%	8,9%	11,1%
Total		n	45	45	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti komplikacija između ispitivanih grupa ($\chi^2= 0,450$; $p=0,502$).



Grafikon br. 8.

Zastupljenost komplikacija kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

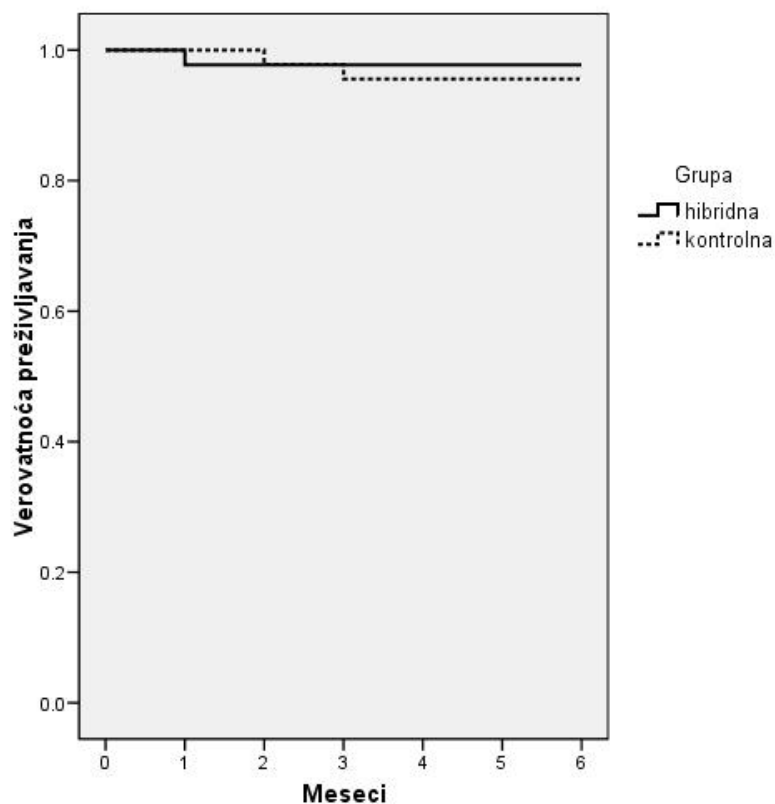
Mortalitet operisanih bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.15. i Grafikonu br.9.

Tabela br. 15.

Mortalitet operisanih bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

			Grupa		Total
			hibridna	kontrolna	
Mortalitet	ne	n	44	43	87
		%	97,8%	95,6%	96,7%
	da	n	1	2	3
		%	2,2%	4,4%	3,3%
Total		n	45	45	90
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Ne postoji statistički značajna razlika u mortalitetu između ispitivanih grupa ($\chi^2= 0,345$; $p= 0,557$).



Grafikon br. 9.

Kaplan Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja operisanih bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Promena NYHA klase nakon tri meseca praćenja bolesnika u hibridnoj grupi prikazana je u Tabeli br. 16.

Tabela br. 16.

Promena NYHA klase nakon tri meseca praćenja bolesnika u hibridnoj grupi

			NYHA III mesec			Total
			I	II	III	
NYHA pre	II	n	1	4	0	5
		%	2,3%	9,1%	,0%	11,4%
	III	n	0	33	1	34
		%	,0%	75,0%	2,3%	77,3%
	IV	n	0	3	2	5
		%	,0%	6,8%	4,5%	11,4%
Total	n	1	40	3	44	
	%	2,3%	90,9%	6,8%	100,0%	

Postoji statistički značajna promena NYHA klase u hibridnoj grupi nakon tri meseca praćenja ($Z=6,044$; $p<0,0001$).

Promena NYHA klase nakon šest meseci praćenja bolesnika u hibridnoj grupi prikazana je u Tabeli br. 17.

Tabela br. 17.

Promena NYHA klase nakon šest meseci praćenja bolesnika u hibridnoj grupi

			NYHA VI mesec			Total
			I	II	III	
NYHA pre	II	n	3	2	0	5
		%	6,8%	4,5%	,0%	11,4%
	III	n	4	28	2	34
		%	9,1%	63,6%	4,5%	77,3%
	IV	n	0	3	2	5
		%	,0%	6,8%	4,5%	11,4%
Total	n	7	33	4	44	
	%	15,9%	75,0%	9,1%	100,0%	

Postoji statistički značajna promena NYHA klase u hibridnoj grupi u šestomesečnom periodu praćenja ($\chi^2= 74,189$; $p<0,0001$).

Promena NYHA klase nakon tri meseca praćenja bolesnika u kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br. 18.

Tabela br. 18.

Promena NYHA klase nakon tri meseca praćenja bolesnika u kontrolnoj grupi

			NYHA III mesec			Total
			I	II	III	
NYHA pre	II	n	1	1	0	2
		%	2,3%	2,3%	,0%	4,7%
	III	n	0	33	1	34
		%	,0%	76,7%	2,3%	79,1%
	IV	n	0	2	5	7
		%	,0%	4,7%	11,6%	16,3%
Total	n	1	36	6	43	
	%	2,3%	83,7%	14,0%	100,0%	

Postoji statistički značajna promena NYHA klase u kontrolnoj grupi nakon tri meseca praćenja ($Z=6,266$; $p<0,0001$).

Promena NYHA klase nakon šest meseci praćenja bolesnika u kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br. 19.

Tabela br. 19.

Promena NYHA klase nakon šest meseci praćenja bolesnika u kontrolnoj grupi

			NYHA VI mesec		Total
			II	III	
NYHA pre	II	n	2	0	2
		%	4,9%	,0%	4,9%
	III	n	32	1	33
		%	78,0%	2,4%	80,5%
	IV	n	2	4	6
		%	4,9%	9,8%	14,6%
Total	n	36	5	41	
	%	87,8%	12,2%	100,0%	

Postoji statistički značajna promena NYHA klase u kontrolnoj grupi u šestomesečnom periodu praćenja ($\chi^2= 74,189$; $p<0,0001$).

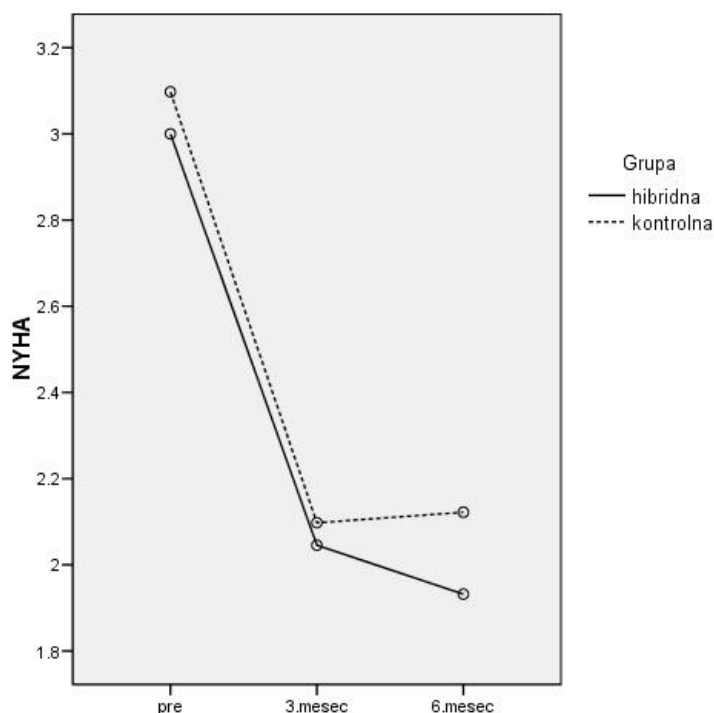
Deskriptivni statistički parametri za promenu NYHA klase kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br. 20 i Grafikonu br.10.

Tabela br. 20.

Deskriptivni statistički parametri za promenu NYHA klase kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

	Grupa	x	Sd
NYHA pre	hibridna	3,00	0,48
	kontrolna	3,10	0,43
NYHA III mesec	hibridna	2,05	0,30
	kontrolna	2,10	0,37
NYHA VI mesec	hibridna	1,93	0,50
	kontrolna	2,12	0,33

Ne postoji statistički značajna razlika u promeni NYHA klase između ispitivanih grupa ($F= 1,490$; $p=0,228$).



Grafikon br.10.

Deskriptivni statistički parametri za promenu NYHA klase kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Rezultat testa opterećenja nakon 3 meseca od operacije bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.21.

Tabela br. 21.

Rezultat testa opterećenja nakon 3 meseca od operacije bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

			Grupa		Total
			hibridna	kontrolna	
TEST III mesec	negativan	n	37	34	71
		%	84,1%	79,1%	81,6%
	pozitivan	n	7	9	16
		%	15,9%	20,9%	18,4%
Total	n	44	43	87	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti pozitivnog testa opterećenja između ispitivanih grupa ($\chi^2= 0,365$; $p=0,546$).

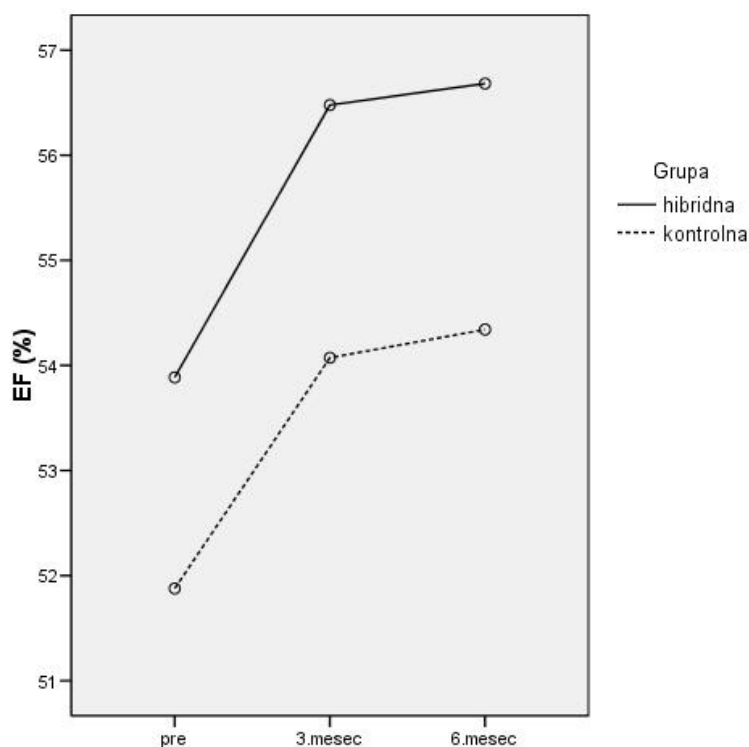
Nakon 6 meseci od operacije test opterećenja je rađen prema kliničkim indikacijama i to kod 5 bolesnika u hibridnoj (4 pozitivna, 1 negativan) i 5 u kontrolnoj grupi (svi pozitivni).

Deskriptivni statistički parametri za promenu EF (%) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br. 22 i Grafikonu br.11.

Tabela br. 22.

Deskriptivni statistički parametri za promenu EF (%) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

	Grupa	x	Sd
EF(%) pre	hibridna	53,89	5,63
	kontrolna	51,88	8,18
EF(%) III mesec	hibridna	56,48	6,34
	kontrolna	54,07	9,17
EF(%) VI mesec	hibridna	56,68	6,32
	kontrolna	54,34	9,58



Grafikon br. 11.

Deskriptivni statistički parametri za promenu EF (%) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Postoji statistički značajna promena EF u hibridnoj grupi ($F= 19,290$; $p<0,0001$).

Postoji statistički značajna promena EF u kontrolnoj grupi ($F= 18,364$; $p<0,0001$).

Ne postoji statistički značajna razlika u promeni EF između ispitivanih grupa ($F=0,198$; $p=0,820$).

Zastupljenost segmentnih ispada na ultrazvučnom pregledu bolesnika nakon 3 meseca od operacije u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.23.

Tabela br. 23.

Zastupljenost segmentnih ispada na ultrazvučnom pregledu bolesnika nakon 3 meseca od operacije u hibridnoj i kontrolnoj grupi

			Grupa		Total
			hibridna	kontrolna	
SEGMENTNI ISPAD III mesec	BAZALNO+	n	23	18	41
		%	51,1%	40,0%	45,6%
	BAZALNO++	n	8	8	16
		%	17,8%	17,8%	17,8%
	BAZALNO++	n	2	7	9
	+	%	4,4%	15,6%	10,0%
	Bez ispada	n	11	10	21
		%	24,4%	22,2%	23,3%
Total	n	44	43	87	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti segmentnih ispada na ultrazvučnom pregledu nakon 3 meseca od operacije između ispitivanih grupa ($\chi^2= 3,768$; $p=0,438$).

Zastupljenost segmentnih ispada na ultrazvučnom pregledu bolesnika nakon 6 meseci od operacije u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.24.

Tabela br. 24.

Zastupljenost segmentnih ispada na ultrazvučnom pregledu nakon 6 meseci od operacije u hibridnoj i kontrolnoj grupi

			Grupa		Total
			hibridna	kontrolna	hibridna
SEGMENTNI ISPAD VI mesec	BAZALNO+	n	25	18	43
		%	55,6%	40,0%	47,8%
	BAZALNO++	n	6	9	15
		%	13,3%	20,0%	16,7%
	BAZALNO++ +	n	2	6	8
		%	4,4%	13,3%	8,9%
	NEMA	n	11	8	19
		%	24,4%	17,8%	21,1%
Total	n	44	41	90	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti segmentnih ispada nakon 6 meseci od operacije između ispitivanih grupa ($\chi^2= 6,013$; $p= 0,198$).

Deskriptivni statistički parametri za promenu LV (mm) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br. 25 i Grafikonu br.12.

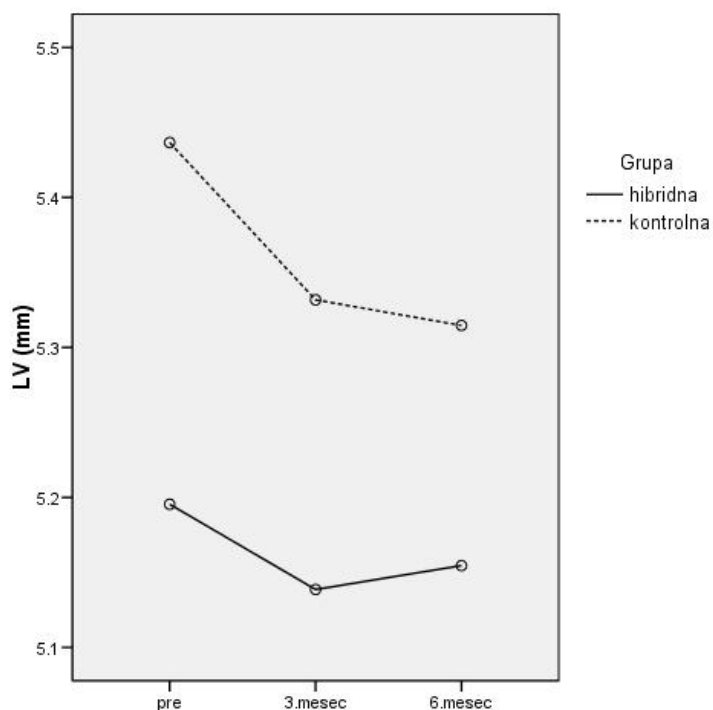
Tabela br. 25.

Deskriptivni statistički parametri za promenu LV (mm) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

	Grupa	x	Sd
LV pre	hibridna	5,19	0,54
	kontrolna	5,43	0,67
LV III mesec	hibridna	5,13	0,45
	kontrolna	5,33	0,63
LV VI mesec	hibridna	5,15	0,46
	kontrolna	5,31	0,61

Ne postoji statistički značajna promena LV u hibridnoj grupi ($F= 1,176$; $p= 0,313$).

Postoji statistički značajna promena LV u kontrolnoj grupi ($F= 13,989$; $p<0,0001$).



Grafikon br. 12.

Deskriptivni statistički parametri za promenu LV (mm) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Deskriptivni statistički parametri za promenu RV (mm) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br. 26 i Grafikonu br.13.

Tabela br. 26.

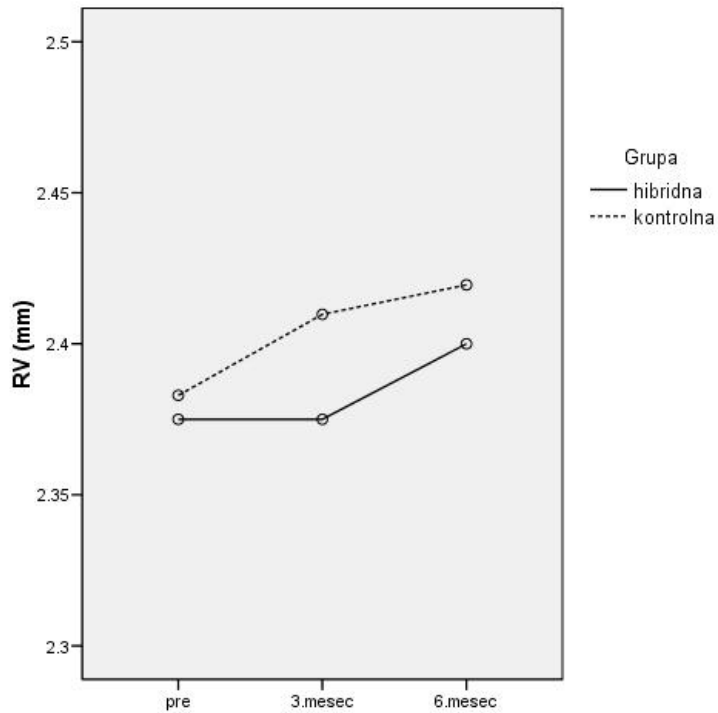
Deskriptivni statistički parametri za promenu RV (mm) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

	Grupa	x	Sd
RV pre	hibridna	2,37	0,23
	kontrolna	2,38	0,22
RV III mesec	hibridna	2,37	0,22
	kontrolna	2,41	0,21
RV VI mesec	hibridna	2,40	0,24
	kontrolna	2,42	0,21

Ne postoji statistički značajna promena RV u hibridnoj grupi ($F= 1,996$; $p= 0,142$).

Ne postoji statistički značajna promena RV u kontrolnoj grupi ($F= 2,692$; $p=0,074$).

Ne postoji statistički značajna razlika u promeni RV između ispitivanih grupa ($F=0,767$; $p= 0,466$).



Grafikon br. 13.

Deskriptivni statistički parametri za promenu RV (mm) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Deskriptivni statistički parametri za promenu LA (mm) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br. 27 i Grafikonu br.14.

Tabela br. 27.

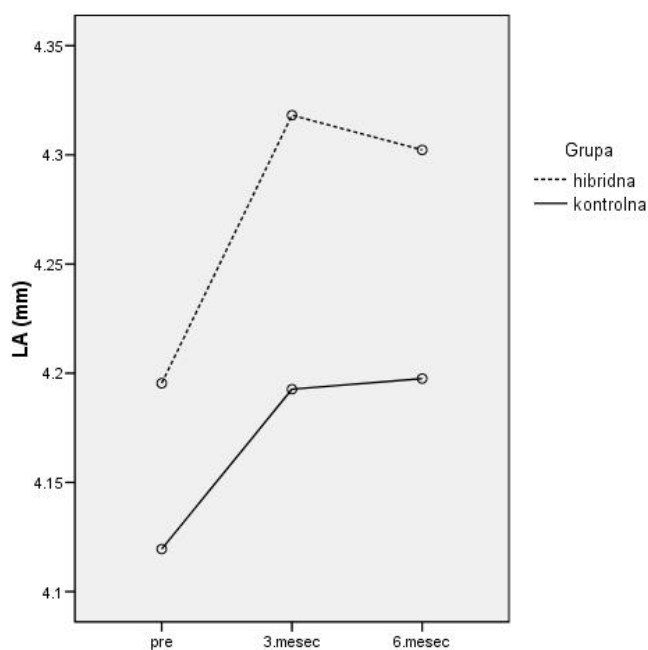
Deskriptivni statistički parametri za promenu LA (mm) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

	Grupa	x	Sd
LA pre	hibridna	4,19	0,42
	kontrolna	4,12	0,56
LA III mesec	hibridna	4,31	0,34
	kontrolna	4,19	0,58
LA VI mesec	hibridna	4,30	0,33
	kontrolna	4,19	0,58

Postoji statistički značajna promena LA u hibridnoj grupi ($F= 5,566$; $p= 0,005$).

Postoji statistički značajna promena LA u kontrolnoj grupi ($F= 7,099$; $p= 0,001$).

Ne postoji statistički značajna razlika u promeni LA između ispitivanih grupa ($F=0,558$; $p= 0,574$).



Grafikon br. 14.

Deskriptivni statistički parametri za promenu LA (mm) kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Promena stepena mitralne regurgitacije (MR) nakon 3 meseca od operacije u hibridnoj grupi prikazana je u Tabeli br.28.

Tabela br. 28.

Promena MR nakon 3 meseca od operacije u hibridnoj grupi

			MR III mesec				Total
			nema	1+	1-2+	2+	
MR pre	nema	n	16	1	0	0	17
		%	37,2%	2,3%	,0%	,0%	39,5%
1+	n	n	2	16	1	0	19
		%	4,7%	37,2%	2,3%	,0%	44,2%
1-2+	n	n	1	1	1	0	3
		%	2,3%	2,3%	2,3%	,0%	7,0%
2+	n	n	0	0	0	1	1
		%	,0%	,0%	,0%	2,3%	2,3%
2-3+	n	n	0	0	0	1	1
		%	,0%	,0%	,0%	2,3%	2,3%
3+	n	n	0	2	0	0	2
		%	,0%	4,7%	,0%	,0%	4,7%
Total	n	n	19	20	2	2	43
		%	44,2%	46,5%	4,7%	4,7%	100,0%

Nema statistički značajne promene MR u hibridnoj grupi nakon 3 meseca ($Z=1,897$; $p<0,058$)

Promena stepena mitralne regurgitacije (MR) nakon 6 meseci od operacije u hibridnoj grupi prikazana je u Tabeli br.29.

Tabela br. 29.

Promena MR nakon 6 meseci od operacije u hibridnoj grupi

			MR VI mesec				Total
			nema	1+	1-2+	2+	
MR pre	nema	n	17	0	0	0	17
		%	39,5%	,0%	,0%	,0%	39,5%
1+	n	n	1	18	0	0	19
		%	2,3%	41,9%	,0%	,0%	44,2%
1-2+	n	n	1	1	1	0	3
		%	2,3%	2,3%	2,3%	,0%	7,0%
2+	n	n	0	0	1	0	1
		%	,0%	,0%	2,3%	,0%	2,3%
2-3+	n	n	0	0	0	1	1
		%	,0%	,0%	,0%	2,3%	2,3%
3+	n	n	0	2	0	0	2
		%	,0%	4,7%	,0%	,0%	4,7%
Total	n	n	19	21	2	1	43
		%	44,2%	48,8%	4,7%	2,3%	100,0%

Postoji statistički značajna promena MR u hibridnoj grupi ($\chi^2= 7,800$; $p= 0,020$).

Promena stepena mitralne regurgizacije (MR) nakon 3 meseca od operacije u kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.30.

Tabela br. 30.

Promena MR nakon 3 meseca od operacije u kontrolnoj grupi

			MR III mesec					
			nema	1+	1-2+	2+	3+	Total
MR pre	nema	n	12	0	0	0	0	12
		%	27,9%	,0%	,0%	,0%	,0%	27,9%
1+	n	n	0	15	1	0	0	16
		%	,0%	34,9%	2,3%	,0%	,0%	37,2%
1-2+	n	n	0	0	3	0	1	4
		%	,0%	,0%	7,0%	,0%	2,3%	9,3%
2+	n	n	0	0	1	8	0	9
		%	,0%	,0%	2,3%	18,6%	,0%	20,9%
2-3+	n	n	0	0	0	0	1	1
		%	,0%	,0%	,0%	,0%	2,3%	2,3%
3+	n	n	0	1	0	0	0	1
		%	,0%	2,3%	,0%	,0%	,0%	2,3%
Total	n	n	12	16	5	8	2	43
		%	27,9%	37,2%	11,6%	18,6%	4,7%	100,0%

Nema statistički značajne promene MR u kontrolnoj grupi posle 3 meseca ($Z=0,137$; $p>0,05$).

Promena stepena mitralne regurgitacije (MR) nakon 6 meseci od operacije u kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.31.

Tabela br. 31.

Promena MR nakon 6 meseci od operacije u kontrolnoj grupi

			MR VI mesec					
			nema	1+	1-2+	2+	3+	Total
MR pre	nema	n	12	0	0	0	0	12
		%	29,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	29,3%
1+	n	n	0	15	0	1	0	16
		%	,0%	36,6%	,0%	2,4%	,0%	39,0%
1-2+	n	n	0	1	2	0	1	4
		%	,0%	2,4%	4,9%	,0%	2,4%	9,8%
2+	n	n	0	0	2	6	0	8
		%	,0%	,0%	4,9%	14,6%	,0%	19,5%
3+	n	n	0	1	0	0	0	1
		%	,0%	2,4%	,0%	,0%	,0%	2,4%
Total	n	n	12	17	4	7	1	41
		%	29,3%	41,5%	9,8%	17,1%	2,4%	100,0%

Ne postoji statistički značajna promena MR u kontrolnoj grupi u šestomesečnom periodu praćenja ($\chi^2= 0,737$; $p= 0,692$).

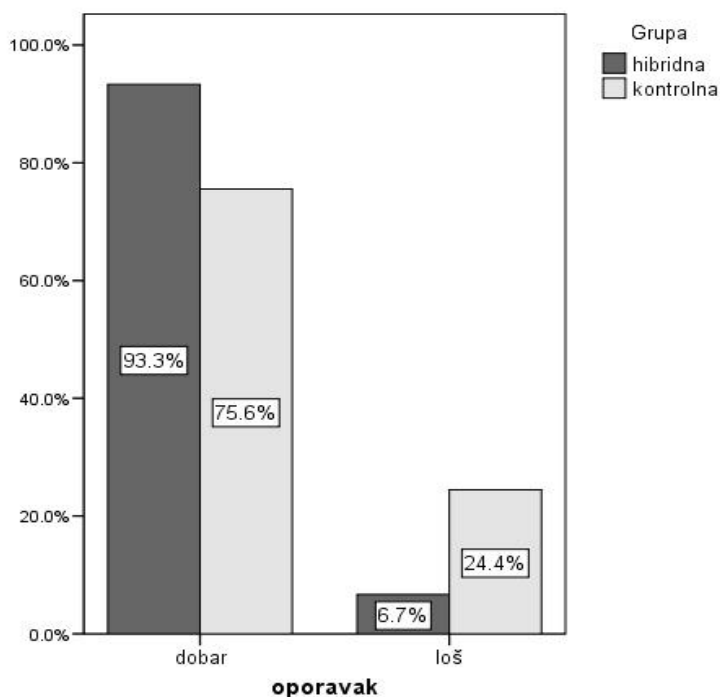
Zastupljenost dobrog i lošeg oporavka bolesnika nakon 6 meseca od operacije u hibridnoj i kontrolnoj grupi prikazana je u Tabeli br.32. i Grafikonu 15.

Tabela br.32.

Zastupljenost dobrog i lošeg oporavka bolesnika nakon 6 meseca od operacije u hibridnoj i kontrolnoj grupi

			Grupa		Total
			hibridna	kontrolna	
oporavak	dobar	n	42	34	76
		%	93,3%	75,6%	84,4%
	loš	n	3	11	14
		%	6,7%	24,4%	15,6%
Total	n		45	45	90
	%		100,0%	100,0%	100,0%

Postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti lošeg oporavka između ispitivanih grupa ($\chi^2= 5,414$; $p= 0,020$).



Grafikon br.15.

Zastupljenost dobrog i lošeg oporavka bolesnika nakon 6 meseca od operacije u hibridnoj i kontrolnoj grupi

Rezultat logističke regresione analize prikazan je Tabelom br.33.

Tabela br. 33.

Prediktori lošeg oporavka operisanih bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi

	B	SE	p	RR	95,0% C.I.for EXP(B)	
Kontrolna grupa	1,511	0,691	0,029	4,529	1,169	17,547

U logističkoj regresionoj analizi kao značajan prediktor lošijeg oporavka operisanih bolesnika identifikovana je pripadnost kontrolnoj grupi ($p=0,029$; $RR=4,529$; 95% interval poverenja 1,169-17,547),

VI DISKUSIJA

Prema podacima SZO, svake godine u svetu umire od kardiovaskularnih bolesti 17 miliona ljudi, što čini oko 30% ukupnog mortaliteta. Od toga, kod 43% bolesnika uzrok smrti je koronarna bolest.^{3,4} Razumljiv je pojačan interes za njeno izučavanje, blagovremenu prevenciju, ranu dijagnozu i adekvatno lečenje. Bolest je višestruki problem za privredu svake zemlje. Prvo, pogađa najproduktivniji deo stanovništva petu i šestu deceniju, sa tendencijom obolevanja u četvrtoj deceniji, dovodeći do njihovog odsustva sa posla. Drugo, dovodi do invalidnosti, delimične ili potpune nesposobnosti za rad. Treće, savremeno lečenje je veliki trošak za budžet svake zemlje.

U većini slučajeva koronarna bolest se ne može izlečiti, već samo kontrolisati, pa je efikasna prevencija od najvećeg značaja za njeno suzbijanje. Kako je dobila karakter epidemije, u drugoj polovini XX veka, postala je ozbiljna pretnja stanovništvu i predmet istraživanja. Iz tog perioda najkompleksnija je Framinghamska studija.⁸ Projekat je počeo 1946.godine. Cilj studije je bio da utvrdi činioce koji utiču na razvoj koronarne bolesti. Studija je obuhvatila 2.282 muškaraca i 2.845 žena, životne dobi 30-62 godine, koji su bili klinički bez znakova koronarne bolesti na početku studije. Kliničkim ispitivanjem u toku više od 20 godina, studija je pratila prirodan tok različitih oblika koronarne bolesti. Dala je složen epidemiološki pregled koronarne bolesti i istražila faktore rizika koji povećavaju verovatnoću razvoja ove bolesti. Utvrđeni faktori rizika su hiperlipidemija, hipertenzija, dijabetes, porodična anamneza o postojanju ateroskleroze, pušenje, životna dob, muški pol i upotreba kontraceptivnih lekova. Fizička neaktivnost i ličnost, odnosno sociološko-kulturni činioci smatrali su se manje važnim.⁸

1998.godine u SAD-u je 1,3 miliona bolesnika doživelo infarkt srčanog mišića. Trošak za lečenje kardiovaskularnih bolesnika, u toj godini, prevazišao je 110 milijardi dolara.¹¹ U godinama koje slede, troškovi su uvećani. U 2006.godini ukupni trošak je bio 403 milijarde dolara. Aktuelna procena ukazuje, da su godišnji troškovi za lečenje kardiovaskularnih bolesnika u Evropskoj Uniji 169 milijardi eura

(105 milijardi su treškovi lečenja, a 64 milijarde se odnose na izgubljenu produktivnost obolelih).¹¹

Potpuno je razumljivo da je jedan od glavnih ciljeva zdravstvene politike savremene zemlje borba protiv koronarne bolesti. U Srbiji su prvi put, 2003. godine, tokom godinu dana sakupljani podaci o broju bolesnika, koji su oboleli od akutnog koronarnog sindroma.^{10,11,12} Analizom podataka prikupljenih iz 50 Koronarnih jedinica u Srbiji, registrovana je značajno veća zastupljenost AIM sa ST elevacijom u odnosu na AIM bez ST elevacije i značajno veća primena trombolitičke terapije, u odnosu na prethodni period. Mortalitet bolesnika sa AIM i ST elevacijom, uz primenu trombolitičke terapije je znatno manji, u odnosu na istu grupu bolesnika u kojoj nije primenjena trombolitička terapija.¹² Ipak ne sme se prećutati činjenica da kvalitet i kvantitet epidemioloških podataka u našoj zemlji bitno zaostaje za analizom kardiološke epidemiologije u zapadnoj Evropi i SAD-u. Uzroci nisu samo materijalne prirode, već i odraz kadrovske i organizacione zapostavljenosti epidemiologije, kao i odsutnosti nužne sprege sa kliničarima. Zadatak je unaprediti nivo kardiološke epidemiologije, jer samo to omogućava istinski uvid u problematiku koronarne bolesti i mogućnost planiranja mera primarne i sekundarne prevencije i proveru njihovog delovanja, na bazi verodostojnih činjenica.

U razvijenim zemljama se, zahvajući preduzetim merama prevencije, kao i uspešnoj i pravovremenoj terapiji, postepeno smanjuju uzrastno specifične stope mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti. Međutim, apsolutni broj umrlih se nije značajno smanjio, usled sve starije populacije u većini zemalja, tako da ova grupa oboljenja je i dalje vodeći uzrok smrti. U Evropi čini 49% svih smrtnih ishoda, u zemljama Evropske Unije je 42%, a u Srbiji u 2007. godini kardiovaskularne bolesti su činile 56% svih smrtnih ishoda.⁴

Akutni infarkt miokarda je jedan od vodećih kliničkih problema, kako u smislu tretmana, tako i u organizaciji zdravstvene službe, širom sveta. Stalni porast akutnih formi ishemijske bolesti srca, njegov maligni potencijal, visoka stopa smrtnosti i invaliditeta preživelih, svrstava ovo oboljenje u najvažnije probleme društva. Osim direktnog učinka savremenih terapijskih postupaka, na tok i prognozu AIM utiču i mere organizacije zdravstvene službe. Rano pronalaženje obolelih od AIM i dobra

komunikacija primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvena službe. U poslednje tri decenije intrahospitalni mortalitet zbog AIM je značajno smanjen.⁹

Tokom prošlog veka dugo je dominirala teorija da koronarni tromb nije osnovni patofiziološki substrat za nastanak AIM. Radovi kardiologa Marcus DeWood-a i Rentrop-a su utvrdili da je u 87% u AIM prisutna koronarna okluzija, izazavana trombozom.³² Ovi radovi su dali krila širokoj primeni fibrinolitičke terapije pre 4 decenije. To su potvrdile i multicentrične studije, uradjene u Evropi, pod pokroviteljstvom European Working Party i iznele superiornost streptokinaze u odnosu na primenu antikoagulantne terapije, heparinom.⁴²

Primena reperfuzione terapije, ponovno uspostavljanje protoka kroz koronarnu arteriju, pre nego što se razvila kompletna nekroza, je revolucionarno promenilo prognozu bolesnika sa AIM. Primarni cilj svake reperfuzione terapije je spašavanje miokarda. Na veličinu infarktne zone utiče trajanje koronarne okluzije, razvijenost kolateralne cirkulacije i prethodno stanje miokarda. Koronarna okluzija kraća od 30min ne dovodi do značajnog oštećenja miokarda. Okluzija u trajanju od 90min dovodi do uništenja 40% mišićnog tkiva u zoni vaskularizacije. Kontinuirana okluzija nakon 6^h dovodi do značajnog oštećenja mišića u zoni vaskularizacije, ako kolateralni krvotok nije dobro razvijen.³⁶ U proseku kod AIM oko 30% miokarda leve komore je u ishemiji i u riziku od nekroze. Zahvaljujući reperfuzionojoj terapiji i kolateralnom krvotoku, obično strada oko 14% miokarda, a više od 50% je spašeno.³⁶ Efekat reperfuzije zavisi od dva faktora: 1. ostvarena prohodnost, odnosno kvalitet protoka direktno utiče na oporavak miokarda, zatim na rizik od reokluzije, preživljavanje, na udaljene rezultate; 2. skraćivanje vremena od početka bola do primene reperfuzije je suštinski terapijski cilj, jer bukvalno "vreme je miokard", odnosno "vreme je život".³⁶ Danas se govori sve više, da je pravo vreme lečenja "prvi zlatni sat" od početka simptoma, kada treba primeniti reperfuzionu terapiju,⁴² ali samo 12% bolesnika sa STEMI stiže na reperfuzionu terapiju u prvih 2^h.¹⁰⁴ U GISSI-i studiji afirmisana je prednost ove terapije. Primenom leka postignuta je redukcija mortaliteta za 18% u odnosu na placebo preparat. Ako je lek dat u prva tri sata, efekat je bio bolji za 23%, a lek dat u prvom satu, dovodi do redukcije mortaliteta za 47%.⁴³ Na efekat reperfuzije, pored vremena, utiče i vrsta leka. Streptokinaza data u prva tri sata postiže

reperfuziju TIMI 3 kod 37%, a data polse tri sata od pojave simptoma, kod 28% bolesnika sa STEMI. Tkivni aktivator plazminogena dat u prva tri sata postiže reperfuziju TIMI 3 kod 63%, a posle tri sata kod 68%.¹⁰⁵

Krajem prošlog veka započeo je ekspanzivni razvoj perkutanih koronarnih intervencija. 1994.godine izjednačen je broj koronarnih bolesnika koji su lečeni PCI i hirurškom revaskularizacijom. Danas je taj broj utrostručen u korist PCI procedura. Vrlo brzo PCI procedura je uvedena u terapiju AIM, kao reperfuziona terapija i postala superiorna u odnosu na fibrinolitičku terapiju. To je bio stimulus za razvijanje novih referentnih kardioloških centara sa salom za kateterizaciju i obučanim kardiološkim timom.

Prednosti primarne PCI su višestruke u odnosu na fibrinolitičku terapiju. Osnovni mehanizam smanjenja mortaliteta PCI u odnosu na fibrinolitičku terapiju je: brža reperfizija i veći procenat uspešne rekanalizacije infarktne arterije sa uspostavljanjem normalnog TIMI-3 koronarnog protoka.⁶⁷ Kod PCI iznosi 90-95%, kod primene streptokinaze 30-40%, a kod tkivnog plazminogen aktivatora 70%.⁷² Definitivnim zbrinjavanjem fisure ili rupture plaka ugradnjom koronarnog stenta, smanjuje se i učestalost rekurentne ishemije miokarda u odnosu na fibrinolitičku terapiju.^{72,73} Upravo su reokluzije najčešći uzrok naprasne smrti, povećanja infarktne zone, malignih poremećaja srčanog ritma i mehaničkih komplikacija AIM: ruptura papilarnog mišića, ruptura interventrikularnog septuma i ruptura slobodnog zida.

Meta-analiza 23 randomizovane studije analizirala je primenu PCI i trombolitičke terapije kod bolesnika sa STEMI i pokazala je da primarna PCI u odnosu na trombolitičku terapiju: 1) smanjuje: mortalitet nakon 4 do 6 nedelja od infarkta (9,3% vs. 7,0%), nefatalne reinfarkte miokarda (6,8% vs. 2,5%), šlog (2,0% vs. 1,0%), ponovnu ishemiju (21% vs. 6%) i kombinovane neželjene događaje (mortalitet, reinfarkt i šlog) (14,5% vs. 8,2%); 2) povoljni rezultati se održavaju i nakon 6 do 18 meseci praćenja: mortalitet 12,8% vs. 9,6%; nefatalni reinfarkt 10,0% vs. 4,8%; pojava ponovne ishemije 39% vs. 22% i kombinovani neželjeni događaji (mortalitet, reinfarkt i šlog) 19% vs. 12%.⁷¹ PCI u STEMI rezultira značajnim smanjenjem mortaliteta (25%), reinfarkta miokarda (64%), šloga (53%) i intrakranijalnog krvarenja (95%) u odnosu na fibrinolitičku terapiju.^{68,71} Apsolutno smanjenje mortaliteta je

najveće kod najtežih bolesnika, poput onih sa kardiogenim šokom, gde PCI spašava 13 ljudskih života više u odnosu na konzervativnu terapiju na svakih 100 lečenih bolesnika.⁶⁹ Više studija je potvrdilo da vremenski faktor više utiče na efekat fibrinolitičke terapije, nego na PCI. U oba slučaja najbolji su rani i udaljeni rezultati kod primene reperfuzije u prva dva sata. Kod PCI, rezultati primene u narednim satima su lošiji, ali su prilično ujednačeni. U slučaju fibrinolitičke terapije, rezultati su iz sata u sat značajno lošiji.^{98,104}

I pored svoje superiornosti PCI se kao reperfuziona terapija STEMI koristi samo u 21% bolesnika, zbog limitirajućih faktora (dostupnost i visoka cena), dok je fibrinolitička terapija za sada više korišćena, široko je dostupna, lako primenljiva i znatno jeftinija.⁹⁸

Dokazana superiornost PCI u STEMI, u odnosu na fibrinolitičku terapiju je bila polazna pretpostavka autora ove teze, da bolesnici sa trosudovnom koronarnom bolesti, koji su u AIM nastalom zbog okluzije desne koronarne arterije, tretirani PCI, nakon hirurške revaskularizacije imaju bolji rezultat lečenja u odnosu na bolesnike sa trosudovnom koronarnom bolesti, koji su u AIM lečeni fibrinolitičkom terapijom, a potom revaskularizovani.

Ova teza je sprovedena u vidu prospektivne studije, na Klinici za kardiohirurgiju i Klinici za kardiologiju KCS, u periodu od 01.09.2009.godine do 01.03.2011.godine. Studija obuhvata 90 bolesnika, koji su izabrani metodom slučajnog izbora, koji su preležali STEMI zbog okluzije desne koronarne arterije, a nakon oporavka, hirurški su revaskularizovani zbog postojanje trosudovne koronarne bolesti. Podeljeni su u dve grupe po 45 bolesnika. Prvu, hibridnu grupu, čine bolesnici koji su u STEMI tretirani PCI. Drugu, kontrolnu grupu, čine bolesnici koji su u STEMI tretirani fibrinolitičkom terapijom.

U hibridnoj grupi je 30 muškaraca (66,7%) i 15 žena (33,3%), prosečne životne dobi 61,62 godine. U kontrolnoj grupi je 33 muškarca (73,3%) i 12 žena (27,7%), prosečne starosti 62,69 godina. Nije konstatovana statistički značajna razlika u prosečnoj starosti i distribuciji po polu ispitanika, između ispitivanih grupa. Ovi demografski podaci su saglasni sa podacima iz većine publikovanih radova o revaskularizaciji miokarda, nakon STEMI.

U literaturi, najveće serije operisanih bolesnika HCR tehnikom su publikovali: Zenati 31 bolesnik za period od 3 godine,¹⁰² Lloyd 18 bolesnika za period od godinu dana,¹⁰⁵ de Canniere 20 bolesnika za period od godinu dana,¹⁰⁶ Riess 57 bolesnika za period od 4 godine¹⁰⁷ Cisowski 50 bolesnika za period od 2 godine,¹⁰⁸ Stahl 54 bolesnika za period od godinu dana,¹⁰⁹ Gilarg 70 bolesnika za period od 6 godina,¹¹⁰ Holzhey 117 bolesnika za period od 11 godina¹¹¹ i Vassiliades 47 bolesnika za period od 2 godine.¹⁰³

U literaturi ima nedovoljno podataka o bolesnicima koji su nakon fibrinolitičke terapije zbog STEMI, revaskularizivani zbog postojanja trosudovne koronarne bolesti. Međutim, postoji veliki broj publikovanih studija koje su upoređivale efekat fibrinolitičke terapija i PCI: Zijlstra 301 bolesnik (152 PCI, 149 fibrinolitička terapija),¹¹² Widimsky 851 bolesnik (429 prema 421),¹¹³ GUSTO 1138 bolesnika (565 prema 573),¹¹⁴ Andersen 1572 bolesnika (790 prema 782),¹¹⁵ Aversano 451 bolesnik (225 prema 226),¹¹⁶ Hochman 302 bolesnika (152 prema 150).¹¹⁷

U našoj studiji bolesnici u hibridnoj grupi, su u STEMI, tretirani PCI. Nakon učinjene koronarografije sa ventrikulografijom, uradjena je balon dilatacije RCA. Kod 3 (6,7%) bolesnika nije implantiran stent, a kod 42 (93,3%) bolesnika jeste i to od 1 do 4 stenta, u proseku 2 stenta po bolesniku. Većinu su činili BMS, 72%, a DES 28%. U seriji Lloyd-a PTCA bez implantacije stenta je urađena u 52%, a u 48% implantiran je BMS.¹⁰⁵ U svojoj seriji bolesnika Holzhey referiše da su svima implantirani stentovi, nakon PTCA, i to 70% DES, a 30% BMS¹¹¹, Vasilliades je kod svih 47 bolesnika implantirao DES. Možemo konstatovati da je način tretmana PCI u ovim serijama prilično heterogen. Potrebno je znati, da su ove serije bile zastupljene u različitom periodu, odnosno pre i posle 2003.godine, kada su DES uvedeni u kliničku praksu, kao odgovor na veliki broj in stent restenoza BMS. Sa druge strane PREMIER registar je kostatovao lošije rezultate DES u STEMI, u odnosu na BMS. Bolesnici u kontrolnoj grupi u AIM tretirani su različitim fibrinolitičkim lekovima u različitom vremenskom periodu od nastanka tegoba, sa različitim efektom, pa su i rezultati reperfuzije različiti, a verifikovani su naknadnom koronarografijom. U hibridnoj grupi nakon reperfuzije, postignut je TIMI 3 protok u RCA kod 37 bolesnika (82,23%), a kod 8 (17,77%) bolesnika, protok je bio TIMI 0-2, što je zahtevalo kardiohiruršku

revaskularizaciju i RCA. U kontrolnoj grupi, reperfuzionom terapijom postignut je TIMI 3 protok u RCA kod 24 (53,34%) bolesnika, a kod 21(46,66%) bolesnika je postignut protok TIMI 0-2, što je zahtevalo kardiohiruršku revaskularizaciju i RCA. Naši rezultati, obe reperfuzione terapije, su dobri i saglasni su sa publikovanim studijama, gde je uspešnost reperfuzione PCI 80-90%, a fibrinolitičke 40-70 % u zavisnosti od vrste leka.⁷¹

Nakon oporavka od STEMI, svi bolesnici iz obe grupe su operisani, zbog postojanja trosudovne koronarne bolesti. Pored kliničkog pregleda i koronarografije sa ventrikulografijom, u cilju evaluacije preoperativnog stanje bolesnika, kod svih je uradjen elektrokardiografski pregled (EKG) i transtorakalnihokardiografski pregled srca (TTE). Iako svesni mogućih nepreciznosti, skoro svi autori koji izveštavaju o kliničkim rezultatima kardiohirurškog lečenja, koriste razvrstavanje bolesnika prema NYHA klasifikaciji pre i posle operacije. Preoperativno bolesnici su u najvećem broju bili u NYHA III klasi, u hibridnoj 34 (75,6%), a u kontrolnoj 35 (77,8%) bolesnika i konstatovano je da nema značajne razlike u NYHA klasi između ispitivanih grupa. Ehokardiografija nam je pružila objektivne podatke o srčanim strukturama. Statističkom proverom utvrdili smo da kod ispitanika kontrolne i hibridne grupe, preoperativno, ima razlike u ehokardiografskim parametrima (ejekciona frakcija leve komore-EF, veličina leve komore-LV, veličina desne komore-RV, veličina leve pretkomore-LA, zastupljenost segmentnih istada, mitralna regurgitacija), ali ta razlika nije dostigla značajnost. Ovi podaci su u potpunosti saglasni sa rezultatima drugih studija. Obe grupe ispitanika čine prilično homogene grupe, zbog infarkta RCA, a razlike su posledica različite reperfuzione terapije. U slučaju posmatranja bolesnika sa STEMI nastalog okluzijom LAD, sigurno bi imali dve heterogene grupe sa više podgrupa.

Preoperativno kod svih bolesnika je iz terapije isključen aspirin, a bolesnicima iz hibridne grupe isključen je i drugi antiagregacioni lek , klopidogrel. U revaskularizaciji je primenjena konvencionalna ili off pump tehnika. U kontrolnoj grupi ispitanika, korišćen je veći broj graftova u ravaskularizaciji, nego u hibridnoj (3 prema 2), ali pomenuta razlika nije dostigla značajnost. U publikovanim HCR studijama, najčešće je kroz mini torakotomiju implantirana samo LIMA na LAD, off

pump tehnikom (MIDCAB). Time je izbegnuta velika trauma (medijana sternotomija) i nepovoljan efekat vantelesnog krvotoka, a postignuta manja invazivnost. Gotovo u svim objavljenim studijama korišćena je ta tehnika, izuzev Gilard-a iz Francuske, koji je nakon inicijalne PCI procedure RCA, revaskularizaciju vršio konvencionalnom tehnikom kod 70 bolesnika,¹¹⁰ kao što su lečeni bolesnici u našoj hibridnoj grupi.

Statističkom analizom podataka vezanih za trajanje: operacije, vantelesnog krvotoka i aortne kleme konstatovano je da postoji mala razlika među grupama, koja nije značajna. Slični su rezultati dobijenim analizom dužine boravka u bolnici, na odelenju intenzivne nege i dužine mehaničke ventilacije. Nije bilo razlike u korišćenju inotropa, ali je konstatovana statistički značajna razlika u zastupljenosti ispitanika koji su primili krv i derivate krvi, neposredno nakon operacije. U hibridnoj grupi je češća primena krvi i derivata krvi. Naši rezultati se poklapaju sa rezultatima u drugim serijama, gde je u hibridnoj proceduri primarno vršena PCI, a u drugom aktu revaskularizacija.^{63,98,103,110} Posledica je uzimanja dvojne agresivne antiagregacione terapije. To je veliki nedostatak ovog oblika HCR procedure, sa primarnim PCI a sekundarnom hirurškom revaskularizacijom, ako se zna da je preporuka da se nakon implantacije BMS agresivna antiagregaciona terapija uzima najmanje mesec dana, a kod DES 12 meseci. Prekid ove terapije u ranoj fazi nakon implantacije, dovodi do tromboze stenta i neželjenog događaja u oko 50% bolesnika.⁶³ Zato se implantacija DES ne preporučuje u slučaju očekivane velike operacije u narednoj godini. To se ipak dešava u 4,4%.⁶³ Diskutabilni su rezultati implantacije DES u AIM. U nekoliko manjih registara i jednoj randomiziranoj studiji pokazano je da su ovi stentovi bezbedni i značajno smanjuju potrebu za reintervencijom.^{74,76} Nasuprot njima, multicentrični PREMIER registar je pokazao veći mortalitet kod primene DES u AIM, nego BMS.⁷⁷ U velikom broju publikovanih serija dominira BMS u odnosu na DES, kod hibridnih operacija sa primarnom PCI procedurom.^{102,105,107}

U neposrednom postoperativnom toku zastupljenost komplikacija (infekcija operativne rane, krvarenje, pleuralni izliv, nestabilnost grudne kosti, prolazni poremećaji srčanog ritma) kod bolesnika u kontrolnoj i hibridnoj grupi nije bila

značajno različita. Njihova incidenca se značajno ne razlikuje od incidence ranih komplikacija, kod drugih kardiohirurških procedura.

U našoj studiji bilo je tri rana letalna ishoda. Preminuo je jedan bolesnik iz hibridne grupe, muškog pola, 59 godina starosti, koji je nakon preležanog dijafragmalnog infarkta imao značajno narušenu funkciju leve komore (EF 40%, LK 58mm, MR2-3+, sa akinezijom bazalnog segmenta) i poremećaj srčanog ritma (aritmija absoluta). Bio je u NYHA IV klasi. Tokom primarne PCI procedure implantirana su dva BMS u RCA. Reperfuziona terapija nije dala očekivani rezultat, ostala je stenoza na RCA od 80-90% sa TIMI 2 protokom. Tokom revaskularizacije implantirana je LIMA na LAD, a marginalna grana Cx arterije i RCA su revaskularizovane venskim grafom. Operacija i postoperativni period su protekli bez komplikacija. Letalni ishod je nastupio nakon mesec dana, usled malignih poremećaja srčanog ritma, izazvanih reokluzijom RCA.

Nakon uspešne rekanalizacije, značajna restenoza i reokluzija su najčešći uzrok povećanja infarktne zone, naprasne smrti bolesnika, malignog poremećaja srčanog ritma ili mehaničke komplikacije (ruptura septuma, slobodnog zida ili papilarnog mišića).^{67,68}

Dva bolesnika su preminula iz kontrolne grupe. Prvi, muškarac 62 godine starosti, koji je nakon dijafragmalnog infarkta, nastalog okluzijom RCA, imao značajno narušenu funkciju leve komore (EF 38%, LK 55mm, MR2+, sa akinezijom bazalnog dela). Bolesnik je bio u NYHA IV klasi. Streptaza je upotrebljena kao reperfuziona terapija i imala je dobar efekat na protok, ostvaren je TIMI 3 protok u prethodno okludiranoj RCA. Operacija (LIMA-LAD i vena na marginalnu granu Cx) i postoperativni tok su prošli bez komplikacija. Letalni ishod je nastupio nakon 2 meseca (naprasna smrt). Drugi bolesnik je muškarac 72 godine starosti, koji je nakon dijafragmalnog infarkta, izazvanog okluzijom RCA imao narušenu funkciju leve komore (EF 40%, LK 49mm, MR2+, bazalna hipokinezija zida). Bolesnik je bio u NYHA III klasi. Streptaza je upotrebljena, ali ne blagovremeno. Ostvaren je TIMI 3 u prethodno okludiranoj arteriji, ali mišić je nedovoljno spašen. Operacija (LIMA-LAD i venski graft na marginalnu granu Cx arterije) i postoperativni tok su prošli bez komplikacija. Letalni ishod je nastupio nakon tri meseca od operacije, usled malignih

poremećaja srčanog ritma. Statističkom analizom mortaliteta operisanih bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi, konstatovano je da nema značajne razlike.

Operativni mortalitet je od početka revaskularizacije (10-12%) u stalnom padu. Sada se kreće između 1-4%. Zaključeno je da na uspešnost operativnog lečenja značajno utiču: uzrastna dob, prethodna koronarna operacija, prethodni infarkt, niska EF. Mi nismo imali intraoperativnih gubitaka, a smrtnost u ranom postoperativnom periodu je prihvatljiva.

Nakon operativnog lečenja, bolesnici su periodično kontrolisani, nakon mesec dana, nakon tri i nakon šest meseci. Prvi kontrolni pregled je podrazumevao klinički pregled (kontrola operativnih rana i stabilnosti grudne kosti) i EKG pregled. Konstatovana je poršna infekcija, operativne rane na nozi, kod dva bolesnika u hibridnoj i kod jednog bolesnika u kontrolnoj grupi. Antibiotskom terapijom, ordiniranom na osnovu antibiograma i svakodnevnim previjanjem infekcija je sanirana u roku 10-14 dana.

Kontrolni pregled nakon tri i šest meseci je podrazumevao klinički, elektrokardiografski, ergometrijski i ehokardiografski pregled operisanih bolesnika. Kao bitan parametar funkcionalnog stanja, praćena je promena NYHA klase, iz više u nižu klasu (kod poboljšanja), nakon tri i šest meseci kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi. Zaključeno je da postoji statistički značajna promena NYHA klase, nakon tri i šest meseca praćenja, u hibridnoj i kontrolnoj grupi bolesnika. Deskriptivni parametri promene NYHA klase kod bolesnika u hibridnoj i kontrolnoj grupi ukazuju da ne postoji značajna razlika u promeni NYHA klase među grupama. Povoljan efekat operativnog lečenja doveo je do funkcionalnog poboljšanja bolesnika u obe grupe. Nije konstatovana razlika među grupama, operativno lečenje je svim bolesnicima omogućilo značajan funkcionalni napredak. NYHA klasifikacija, kao parametar funkcionalnog stanja (stepenovanje ograničenja telesne moći) je indirektni pokazatelj oporavka ili pogoršanja. U našoj studiji rezultati NYHA klasifikacije su potpuno objektivizovani dobrim rezultatima ergometrijskog i ehokardiografskog ispitivanja na kontrolnim pregledima. EF je značajno poboljšana kod bolesnika u hibridnih grupi. Preoperativno ona je bila prosečno 53,89%, a nakon šest meseci 56,68%. Isti karakter poboljšanja je konstatovan i u kontrolnoj grupi, poboljšanje od

51,88% do 54,34%, nakon šest meseci, ali nije konstatovana razlika u poboljšanju među grupama. Hirurška revaskualrizacija koju smo sprovedi, dovela je do značajnog objektivnog poboljšanja funkcije leve komore kod svih bolesnika, bez jasne razlike. Razlika je u tome, što su bolesnici u kontrolnoj grupi pre i posle operacije imali prosečno nižu EF. Operacija je imala podjenak pozitivan efekat na sve bolesnike. U našem slučaju, početne razlike u EF među grupama, su rezultat različite uspešnosti reperfuzione terapije. Jedna studija je konstatovala da su PCI procedure uspešne u reperfuziji u oko 90%, ali da nakon uspešne reperfuzije ostaje stenozna koronarke, različitog stepena u 36%. Fibrinolitička terapija ima manji procenat uspešnosti 30-70%, zavisno od tipa leka, a rezidualne stenozne su prisutne kod 76% bolesnika. Efekat reperfuzije direktno utiče na spašavanje ishemičkog miokarda, koji je u riziku od nekroze. U toj studiji, EF je nakon primarne PCI kod STEMI prosečno bila $54,11 \pm 11\%$, a nakon fibrinolitičke terapije $45 \pm 12\%$.¹¹² Upoređujući rezultate ove studije sa rezultatima naše reperfuzione terapije možemo biti zadovoljni. Ograničavajući faktor je što se studija odnosi na infarkte različite lokalizacije, izazvane okluzijom različitih arterija, a u našoj studiji, bolesnici su homogeni, imaju dijafragmalni infarkt izazvan okluzijom RCA.

Analizom drugih ehokardiografskih podataka, u našoj studiji je konstatovano, da nakon perioda šestomesečnog praćenja nije došlo do značajnih promena: u prisustvu segmentnih ispada i veličini desne komore, unutar grupe i među grupama. Konstatovano je značajno uvećanje leve pretkomore kod bolesnika obe grupe, ali bez značaja u promeni između ispitivanih grupa. Hirurška revaskularizacija je povoljno delovala na redukciju veličine leve komore i stepena mitralne regurgitacije, kod bolesnika obe grupe, što je u kontrolnoj grupi redukcija veličine leve komore statistički značajna, a u hibridnoj je smanjenje mitralne regurgitacije statistički značajno.

Na kraju studije, objedinjavajući preoperativne i rezultate dobijene tokom šestomesečnog perioda praćenja, analizirani su rezultati reperfuzione terapije i kardiohirurške revaskularizacije kod svih bolesnika u kontrolnoj i hibridnoj grupi.

U hibridnoj grupi jedan bolesnik je preminuo mesec dana nakon operacije. Kod dva bolesnika nije postignut zadovoljavajući oporavak. Imali su pozitivan test

opterećenja nakon tri meseca, a zatim i nakon šest meseci. Urađena je kontrolna rekoronarografija. Kod jednog je konstatovana in stent restenoza, koja je rešena PCI procedurom, kod drugog je PCI procedurom tretirana hemodinamski značajna stenoza na stablu Cx arterije (nekompletna hirurška revaskularizacija). U hibridnoj grupi od 45 bolesnika, optimalan oporavak je prisutan kod 42 (93,3%) bolesnika.

U kontrolnoj grupi dva bolesnika su preminula u postoperativnom periodu, prvi nakon dva meseca, a drugi nakon tri meseca od operacije. Kod devet bolesnika nije postignut optimalni oporavak. Kod šest bolesnika je došlo do delimičnog popuštanja srca, praćenog smanjenjem EF, povećanjem dimenzija leve komore i stepena mitralne regurgitacije, tretirani su medikamentozno. Kod tri bolesnika je, zbog ishemijskih promena, učinjena rekoronarografija. Svi su u istom aktu tretirani PCI procedurom, zbog reokluzije RCA. U kontrolnoj grupi od 45 bolesnika, optimalan oporavak je postignut kod 34 (75,6%). Postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti neadekvatnog oporavka, među grupama. Statističkom analizom kao prediktor lošijeg oporavka operisanih bolesnika identifikovana je pripadnost kontrolnoj grupi. U našoj studiji bolesnici obe grupe su podjednako bobro operisani. Razlika u optimalnom oporavku bolesnika kontrolne i hibridne grupe, je rezultat različitog uspeha reperfuzione terapije u STEMI.

Meta-analiza 23 randomizovane studije analizirala je primenu PCI i trombolitičke terapije kod bolesnika sa STEMI. Pokazala je superiornost primarne PCI u odnosu na trombolitičku terapiju. Veći je kvalitet i procenat uspešne reperfuzije, manji je rizik od ranih neželjenih komplikacija (ukupno 8% prema 14%; rani mortalitet - 7% prema 9%; reinfarkt - 3% prema 7%; insult - 0,2% prema 1,1%) i manji je rizik od kasnih komplikacija: insult, rekurentna angina, reinfarkt, srčana slabost (19% prema 47%).^{68,71}

Kod primarne PCI procedure, bolesnici su u 81% oslobođeni komplikacija, nakon prethodno uspešne reperfuzije (rizik je 19%). Kod fibrinolitičke terapije, rizik od komplikacija je 47%, nakon uspešne reperfuzije.

VII ZAKLJUČAK

1. Zaključak ove studije je da ne postoji značajna razlika, između grupe bolesnika sa trosudovnom koronarnom bolesti koji su u AIM nastalom zbog okluzije desne koronarne arterije tretirani PCI i grupe sa trosudovnom koronarnom bolesti, koji su u AIM tretirani fibrinolitičkom reperfuzionom terapijom, u pogledu učestalosti operativnih i neposrednih postoperativnih komplikacija i to: ukupnoj dužini trajanja hirurške revaskularizacije, trajanju ekstrakorporalne cirkulacije, trajanju aortne klemme, broju, vrsti i lokalizaciji graftova, dužini mehaničke ventilacije, ukupnoj učestalosti hirurških komplikacija (krvavaljenje, infekcija rane, dehiscencija grudne kosti, potreba za reintervencijom), upotrebi inotropa, dužini boravka na Odelenju intenzivne nege, ukupnog trajanja hospitalizacije i mortaliteta unutar 30 dana.

Statističkom analizom konstatovano je da su u neposrednom postoperativnom periodu, značajno većem broju bolesnika u hibridnoj grupi nadoknađeni krv i derivati krvi. Nema razlike u kvalitetu kardiohirurške revaskularizacije kod bolesnika obe grupe.

2. Analizom podataka prikupljenih tokom perioda tromesečnog i šestomesečnog praćenja, konstatovan je značajan funkcionalni napredak bolesnika u obe grupe, bez značajne razlike u napretku među grupama. U našoj studiji rezultati NYHA klasifikacije su potpuno potvrđeni dobrim rezultatima ergometrijskog i ehokardiografskog ispitivanja na kontrolnim pregledima. Izvesne razlike među grupama su uticale na oporavak bolesnika i dovele do značajnih razlika u zastupljenosti neadekvatnog oporavka, među grupama. Statističkom analizom kao prediktor lošijeg oporavka operisanih bolesnika identifikovana je pripadnost kontrolnoj grupi. Nakon reperfuzione terapije, hirurška revaskularizacija je uticala na pozitivan trend oporavka bolesnika u obe grupe. Polazna osnova i krajnji domet oporavka su različiti među grupama. Ta razlika je posledica različitog efekta reperfuzione terapije.

Tokom šestomesečnog perioda praćenja nije konstatovan značajan mortalitet, niti njegova različita incidenca među grupama.

U našoj studiji, bolesnici koji su u STEMI tretirani primarnom PCI tehnikom, hibridna grupa, u 93% su oslobođeni komplikacija nakon revaskularizacije, tokom šestomesečnog perioda praćenja. U kontrolnoj grupi, gde je primenjena fibrinolitička terapija u STEMI, bolesnici su u 76% oslobođeni rizika od komplikacija, nakon revaskularizacije.

Ova studija je još jedan jasan dokaz superiornosti PCI procedure u odnosu na fibrinolitičku terapiju kod bolesnika u STEMI.

VIII LITERATURA

1. Maksimović Ž. Hirurgija udžbenik za student medicine, Cibid 2008;16:427-474.
2. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al, Registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-second official adult heart transplant report-2005, J Heart Lung Transplant 2005;24:945.
3. European Cardiovascular Disease Statistics, 2005 edition. British Heart Foundation Health Promotion research Group, European Heart Network, 2005.
4. World Health Organization. World Health Statistics Annual. WHO, Geneva, Switzerland, 2008.
5. World Health Organization & Centers for Disease Control. The Global Burden of Disease Update 2004. WHO, 2005.
6. American Heart Association. High Blood Pressure-Statistics. Statistics Fact Sheet- Disease/Risk factors, 2009 update AHA, 2009. Available at: www.Americanheart.org.
7. Rayner M, Petersen S, European cardiovascular disease statistics. British Heart Promotion Research Group. Oxford, 2000. Available at: www.Dphpc.ox.ac.uk/bhfhprg
8. Fields L, Burt V, Cutler J, et al. The Burden of Adult Hypertension in the United States 1999 to 2000. Hypertension 2004; 44: 398-404.
9. Benjamin S, Cooper R, et al. Task force #1- Magnitude of the prevention problem: opportunities and challenges. I Am Coll Cardiol 2002; 40, 4: 587-603.
10. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno statistički godišnjak R. Srbije – 2006, 2008. Beograd, 2008.
11. Institut za javno zdravlje Srbije. Registar za akutni koronarni sindrom Republike Srbije. Beograd, 2009.
12. Vlajinac H, Marinković J, Kocev N et al. Years of life lost due to premature death in Serbia (excluding Kosovo and Metohia). Public Health 2006; 122: 277-284.
13. Little RC. Physiology of the Heart and Circulation, 2nd ed. Year Book, 1981.
14. Willerson JT, Sanders CA. Clinical Cardiology. Grune & Stratton, 1977.
- Walmsley R, Watson H. Clinical Anatomy of the Heart. Churchill Livingstone, 1978.

15. James TN. Anatomy of the coronary arteries in health and disease. *Circulation* 1965; 32: 1020.
16. Lucarini AR, Picano E, Lattenyi F, Campici P, Marini C, Salvetti A, L Abbate A. Dipyridamole echocardiography stress testing in hypertensive patients. *Target and Tools. Circulation* 1991; 83 (Suppl 1):19-32.
17. Grundy SM: Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *JAMA* 256 1986; (20):2849-2858.
18. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al: ACC/AHA 2004 Guideline update for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. (Committee to Revise the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery), *Circulation* 2004;110:340.
19. Rozanski A, Blumenthal JA , Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*;1999; 99:2192-217.
20. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S et al: Prediction of risk of myocardial infarction from polymorphism in candidate genes. *N Engl J Med* 2002;347:1916-23.
21. Tatić V, Kanjuh V, Rafajlovski S, Kostić K, Šušćević D. Značaj inflamacije u destabilizaciji i rupturi arteriosklerotičnog plaka. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62 (9): 649 – 53.
22. Rozanski A, Blumenthal JA , Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99:2192-217.
23. Đinđić B, Janković R, Savić T, Bojanić V. Antilipemična terapija i problem niskog holesterola. *Acta Medica Medianae* 2004; 43 (1): 43-7
24. Guz de Backer et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart* 2003; 24: 1601-10.
25. Alberti KG, Zimmet PZ, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.

26. Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Expert panel on detection, evaluating and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001; 285: 2485-97.
27. ACC/AHA 2002 Guidelines for Management of stable angina pectoris. Am Coll Cardiol 2003; 41: 159-68.
28. Mark DB et al. Clinical characteristics and long term survival of patients with variant angina. Circulation 1984; 69: 880.
29. Kuller LH, Sudden death: Definition and epidemiologic considerations. Prog Cardiovasc Dis 1980; 23:1.
30. Procacei P, Zoppi M, Padelitti I, Mareca M. Myocardial infarction without pain. A study of the sensory function of the upper limbs. Pain, 1976; 2: 309-313.
31. Obrastzow WP, Straschesko ND. Zur kenntnis der thrombose der koronararterien des herzens. Z Klin Med 1910;71:116-32.
32. Gaw A. Healthy ageing: addressing acute coronary syndrome? Eur Heart J 2001(suppl N) N11-N15.
33. Fuster V. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:242-9.
34. Vasiljevic Z et al. Klinicka obelezja, lecenje i smrtnost bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom u Srbiji od 2002-2005. Srpski Arhiv 2007;135:645-654.
35. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST- segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial. Lancet 2006;367:569-578.
36. Boersma H, Maas AC , Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996;348: 771-775.
37. Van der Werf F, Bax J, Betriu A. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST elevation. Euro Heart J. 2008 29;2909-2945.
38. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST- segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial. Lancet 2006;367:569-578.

39. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005;112(13):2017-21.
40. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *Jama* 2000;283(22):2941-7.
41. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109(10):1223-5.
42. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-47.
43. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24(1):94-104.
44. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367(9510):579-88.
45. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367(9510):579-88.
46. Sabik JF: CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY, In: EJ Topol (ed) «Textbook of Cardiovascular Medicine», 1 ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 1380-1403.
47. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: COMPARISON OF CORONARY BYPASS SURGERY WITH ANGIOPLASTY IN PATIENTS WITH MULTIVESSEL DISEASE. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), *N Engl J Med*, 1996; 335(4):217.
48. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1(8058):263

49. Brown ML, Sundt TM, Gersh BJ: Indication for revascularization, In: LH Cohn (ed) «Cardiac Surgery in the Adults», Third ed, Mc Graw Hill, New York, 2008, pp 551-572
50. Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Axial plaque redistribution as a mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;77(5):427-30.
51. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94(1):35-43.
52. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138(10):777-86.
53. Grech ED. ABC of interventional cardiology: Percutaneous coronary intervention. II: The procedure. *Bmj* 2003;326:1137-40.
54. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, et al. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol* 1996;78(3 A):18-22.
55. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005;293(17):2126-30.
56. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-23.
57. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350(3):221-31.
58. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937-48.
59. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358(4):331-41.
60. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667-78.

61. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-47.
62. King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):172-209.
63. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-16.
64. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24(1):28-66.
65. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;343(6):385-91.
66. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Impact of acute myocardial infarct location on myocardial salvage after stenting or thrombolysis (results from the STOPAMI 1 and 2 trials): Stent versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2003;91(3):341-3.
67. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9310):920-5.
68. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361(9351):13-20.
69. Stone GW. Angioplasty strategies in ST-segment-elevation myocardial infarction: part I: primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;118(5):538-51.

70. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *Jama* 2005;293(17):2109-17.
71. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361(9351):13-20.
72. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005; 112(13): 2017-21.
73. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *Jama* 2000;283(22):2941-7.
74. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *Jama* 2005;293(17):2109-17.
75. Hofma SH, Ong AT, Aoki J, et al. One year clinical follow up of paclitaxel eluting stents for acute myocardial infarction compared with sirolimus eluting stents. *Heart* 2005;91(9):1176-80.
76. Saia F, Lemos PA, Lee CH, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *Circulation* 2003;108(16):1927-9.
77. Kernis SJ, Cohen D, Reid K, et al. Clinical Outcomes Associated with Use of Drug-Eluting Stents Compared with Bare-Metal Stents for Primary Percutaneous Intervention. *American Journal of Cardiology* 2005;96(7(1)):47H.
78. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343(13):915-22.
79. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109(10):1223-5.

80. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-47.
81. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):210-47.82.
82. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(8):733-42.
83. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24(1):94-104.
84. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367(9510):579-88.
85. Ellis SG, Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367(9510):579-88. Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2205-17.
86. Đukić P, Velinović M, Mikić A: Hirurgija koronarnih arterija, *Kardiologija* 2011;15:902-908.
87. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, et al: Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990; 82:1629.
88. Steptoe A. Psychosocial factors in the aetiology of coronary heart disease. *Heart J* 1999;82:258-259.

89. Bourassa MG, Campeau I, Lesperance J: Changes in grafts and in coronary arteries after coronary bypass surgery, *Cardiovasc Clin*, 1991; 21(2):83
90. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM et al: Influence of the internal-mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events, *N Engl J Med*, 1986;314:1
91. Sabik JF: Coronary artery bypass surgery, In: EJ Topol (ed) «Textbook of Cardiovascular Medicine», 1 ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 1380-1403
92. Sabik JF, Gallinov AM, Blackstone EH et al: Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002;124(4):698
93. Wijesundera DN, Beattie WS, Djanai G et al: Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: Meta-analysis of randomized and observational studies, *J Am Coll Cardiol*, 2005;46:872
94. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ et al: The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS II): A randomized controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: One year results, *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43:1743
95. The BARI investigation: Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), *Circulation*, 1997;96:1761
96. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), *N Engl J Med*, 1996; 335(4):217
97. Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, Bosco G, Calafiore AM. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularisation. *Lancet* 1996;347:757-8.
98. Gavin J, Murphy AJ, Brian, Gianni D. Hybrid coronary revascularization in the era of drug-eluting stents. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1861-1867.
99. Baim DS, Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 2005, p 992.

100. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early out-come of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996; 93: 412-22
101. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
102. Zenati M, Howard AC, Bartley PG. Alternative approach to multivessel coronary disease with integrated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:439-446.
103. Vasiliades TA, Douglas JS, Douglas CM, Block PC, Ghazzal Z, Rab ST, Cates CU. Integrated coronary revascularization with drug-eluting stents: Immediate and seven-month outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 956-962.
104. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing for thrombolytic therapies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.
105. Llozd CT, Calafiore AM, Wilde P, Ascione R, Paloscia L, et al. Integrated left anterior small thoracotomy and angioplasty for coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 908-911; discussion 911-912.
106. de Canniere D, Jansens JL, Goldschmidt-Clermont P, Barvais L, Decroly P, Stoupel E, Combination of minimally invasive coronary bypass and percutaneous transluminal coronary angioplasty in the treatment of double-vessel coronary disease: Two years follow up of a new hybrid procedure compared with "on pump" double bypass grafting. *Am Heart J* 2001; 142: 563-570.
107. Riess FC, Bader R, Kremer P, Kuhn C, Kormann J, et al. Coronary hybrid revascularization from january 1997 to january 2001: A clinical follow up. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1849-1855.
108. Cisowski M, Morawski W, Drzewiecki J, Kruczak W, Toczek K, et al. Integrated minimally invasive direct coronary artery bypass grafting and angioplasty for coronary artery revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 261.265.

109. Stahl KD, Boyd WD, Vasiliades TA, Karamanoukin HL. Hybrid robotic coronary artery surgery and angioplasty in multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2002;74: 358-362.
110. Gilard M, Benzon E, Cornily JC, Mansourati J, Mondine P et al. Same day combined percutaneous intervention and coronary artery surgery. *Cardiology* 2007; 108: 363-367.
111. Holzey DM, Jacobs S, Mochalski M, Merk D, Walther T, et al. Minimally invasive hybrid coronary artery revascularization. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1856-1860.
112. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JC et al. A comparison immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J* 1993; 328: 680-684.
113. Widimsky P, Groch L, Zelizko M et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-831.
114. Grinfeld L, Berrocal D, Belardi J et al. Fibrinolytics vs primary angioplasty in acute myocardial infarction: a randomized trial in a community hospital in Argentina. *J Am coll cardiol* 1996; 27:222.
115. Andersen H, DANAMI-2: The Danish trial in acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Clin cardiol* 2002; 25: 301.
116. Aversano T, Aversano LT, Passamani E et al. Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1943-51.
117. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285: 190-192.

BIOGRAFIJA

Dr Aleksandar Mikić

Rođen je 25.06.1963. godine u Beogradu.

Na Medicinskom fakultetu u Beogradu diplomirao je 1991. godine, sa prosečnom ocenom 9,39.

Zaposlen je na Klinici za kardiohirurgiju KCS od 1992. godine. Specijalističke studije iz oblasti opšta hirurgija, upisao je 1993. godine. Septembra 1998. godine je položio specijalistički ispit, sa odličnom ocenom i stekao zvanje specijaliste opšte hirurgije.

Akademski naziv magistra medicinskih nauka stekao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu februara 2002. godine, kada je odbranio magistarsku tezu.

Od decembra 2000. godine do decembra 2001. godine proveo je na usavršavanju u Atini u Bolnici „Onassi Centro“, gde se pod mentorstvom Prof. Petrosa Alivizatosu usavršavao iz oblasti koronarne i valvularne hirurgije. Tokom 2006. godine proveo je mesec dana u Hjustonu, „Texas Heart Institute“, kod Prof. Džozefa Koselija na usavršavanju i sticanju znanja iz oblasti hirurgije torakalne aorte. 2007. godine proveo je mesec dana u Hjustonu, „Herman hospital“, kod Prof. Hazema Safija, na usavršavanju iz kardiohirurgije, a posebno na sticanju znanja iz oblasti hirurgije torakalne aorte.

Izabran je u zvanje asistenta na predmetu Hirurgija sa anestezijom maja 2004. godine, od kada učestvuje u redovnom izvodjenju praktične nastave iz predmeta Hirurgija, kao i iz novoformiranih predmeta Prva pomoć i Osnovi kliničke prakse.

Kao autor i koautor učestvovao je u izradi brojnih radova koji su objavljeni u domaćim i inostranim časopisima, kao i radovima koji su prezentirani na nacionalnim i internacionalnim skupovima.

Do sada je samostalno izveo preko 1900 kardiohirurških procedura.

Govori engleski jezik.

Oženjen je i otac je dvoje dece.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а DR MIKIĆ ALEKSANDAR
● број уписа 1. III 2011. godina

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

HIRURŠKO LEČENJE BOLESNIKA SA ROSUDOUNOM
KORONARNOM BOLESTI, KOJ SU RAZLIČITO RETIRANI I
ACUTNOM INFARKTU, IZAZVANIM OKLUZIJOM DESNE KORONARNE
ARTERIJE

- 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, 24.04.2012.

Dr Mikić Aleksandar

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора DR MIKIĆ ALEKSANDAR

Број уписа 1. III 2011. година

Студијски програм _____

Наслов рада HIRURŽKO LEČENJE BOLESNIKA SA PROSUDOVNOM KORONARNOM
BOLESTI LOŽIŠU RAZLIČITOTRETIPLANI U A114 USLED OKLUZIJE DESNE
KORONARNE ARTERIJE

Ментор PROF. DR PETAR ŽUKIĆ

Потписани DR MIKIĆ ALEKSANDAR

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, 26. 04. 2012.

DR MIKIĆ ALEKSANDAR

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

HIRURŠKO LEČENJE BOLESNIKA SA ROSUDOVNOM KORONARNOM BOLEŠĆU, KOJI SU RAZLIČITO TRETIRANI U AKUTNOM INFARKTU, IZAZVANIM OKLUZIJOM DESNE KORONARNE ARTERIJE
која је моје ауторско дело.

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, 26.04.2012.

Dr. Mikić Aleksandar