

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Mladen J. Kočica

Helikoidna ventrikularna miokardna traka
Torent-Guasp-a kao osnova za hirurško
lečenje postinfarktno remodelovane leve
komore.

doktorska disertacija

Beograd, 2015.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Mladen J. Kočica

The Helical Ventricular Myocardial Band of
Torrent-Guasp as the Basis for the Surgical
Treatment of Post-infarction Remodeled Left
Ventricle.

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2015.

Mentor:

Prof. dr Miljko Ristić, kardiohirurg,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Komentor:

Acad. Prof. dr Vladimir I. Kanjuh,
Akademik SANU, Redovni Profesor u penziji, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Članovi Komisije:

Prof. dr Vesna Lačković,
Redovni Profesor u penziji, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Prof. dr Goran Stanković, kardiolog,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Doc. dr Aleksandar Mikić, kardiohirurg,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Datum odbrane:

..... 2015. godine.

POSVETA

Slava Gospodu.

Sv. Vladika Nikolaj Velimirović reče: “Mala znanja se dobijaju učenjem, a velika verom i poštenjem.”

Nečijom voljom, dva Svetionika me vode svih ovih godina: Prof. Francisco Torrent-Guasp i Acad. Prof. Vladimir I. Kanjuh.

Voleo bih da sam dostojan toga.

Mladen J. Kočica

Helikoidna ventrikularna miokardna traka Torent-Guasp-a kao osnova za hirurško lečenje postinfarktno remodelovane leve komore.

REZIME:

Uvod: Veličina, oblik i raspored vlakana postinfarktno remodelovane leve komore (LV), uz prisustvo ishemije i funkcionalne mitralne regurgitacije (MR), značajno utiču na lošu prognozu pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom (ICM). Koncept helikoidne ventrikularne miokardne trake (HVMT) Torent-Guasp-a, omogućio je razvoj savremene, integrativne strategije (“3V” - eng. “vessel, valve, ventricle”) komorne restorativne hirurgije (SVR), za korekciju morfološko-funkcionalnih posledica postinfarktnog ventrikularnog remodelovanja (PVR).

Cilj: Dokazati da integrativna strategija SVR dovodi do značajnog poboljšanja strukturnih i funkcionalnih ehokardiografskih (ECHO) parametara PVR-LV, u neposrednom, ranom i udaljenom periodu postoperativnog praćenja.

Metode: U sklopu prospektivne kohortne studije, u Klinici za kardiohirurgiju KCS, (jul 2005. - februar 2010.), integrativna SVR strategija je primenjena kod 40 pacijenata, prosečne starosti 62.2 ± 8.2 godina (72.5% muškarci). Preoperativni klinički i elektrofiziološki status, medikamentozna terapija, morfološki i funkcionalni ECHO parametri LV, mitralnog valvularnog (MV) aparata i desne komore (RV), poređeni su sa odgovarajućim postoperativnim nalazima u neposrednom (< 6), ranom (6-12) i kasnom periodu (> 12 meseci) postoperativnog praćenja.

Rezultati: Prosečno vreme praćenja: 22.2 ± 13.8 meseci. Ukupni mortalitet: 12.5% (operativni 0.0%; intrahospitalni 7.5%; rani 2.5% i kasni 2.5%). Količnici operativnog (0.0) i hospitalnog mortaliteta (0.4): < 1. Ukupno aktuarijalno preživljavanje: 95.0% (hospitalno); 90.0% (prva i druga) i 77.1% (treća, četvrta i peta godina). Verovatnoća preživljavanja bez naknadnih hospitalizacija zbog srčanih razloga: 94.6% (hospitalno); 89.2% (prva i druga) i 74.3% (treća, četvrta i peta godina). Primenjena SVR strategija je dovela do statistički značajnog poboljšanja svih preoperativnih, kliničkih (NYHA III/IV: 100% vs. 23.4%; CCS III/IV: 100% vs. 0.0%), morfoloških i funkcionalnih ECHO parametara LV (LV-EF: 31.8% vs. 46.1% ; LV-EDD: 62.4 mm vs. 53.7 mm; LV-ESD: 47.7 mm vs. 40.3 mm; LV-EDV: 236.8 mL vs. 172.9 mL; LV-ESV: 138.7

mL vs. 90.3 mL; LV-EDVI: 123.6 mL/m² vs. 90.6 mL/m²; LV-ESVI: 72.5 mL/m² vs. 47.1 mL/m²; i LV-SI: 0.59 vs. 0.49), MV (MR 3/4+: 22.5% vs. 0.0%) i RV (PAPs: 40.6 mmHg vs. 31.4 mmHg; TAPSE: 15.7 mm vs. 17.9 mm) - koje se održava u svim sukcesivnim periodima, tokom petogodišnjeg praćenja. Prosečna redukcija preoperativnog LV-ESVI=35%, prosečna rezidualna LV-ESVI=47 a prosečno poboljšanje LV-EF=15%. Atrijalna fibrilacija je bila češća (p=0.039) unutar 6 meseci nakon SVR (29.7%) nego preoperativno (10.8%). Pacijenti su medikamentozno tretirani u skladu sa preporukama za terapiju ICM. Nezavisni prediktori preživljavanja su bili: infarkt miokarda u ICU i dijaliza u ICU. ECHO kriterijumi efikasnosti SVR (LV-ESVI \geq 30%, rezidualni LV-ESVI \leq 60mL/m²) nisu uticali na preživljavanje. Analiza uz pomoć ROC krive ukazuje da je postizanje oba kriterijuma najvalidnije u smislu prognoze ishoda. Redukcija LV-ESVI \geq 30% je senzitivniji i specifičniji kriterijum, od rezidualnog LV-ESVI \leq 60mL/m². Nijedan preoperativni parameter nije bio nezavisni prediktor postizanja kriterijuma efikasnosti SVR. Analiza uz pomoć ROC krive ukazuje da je LV-EDVI \leq 115.7 mL/m² najvalidniji u smislu prognoze postizanja oba kriterijuma efikasnosti SVR, a da su LV-EDD \leq 66.0 mm; LV-EDV \leq 227.0 mL i LV-EDVI \leq 148.3mL/m² validni za prognozu postizanja rezidualnog LV-ESVI \leq 60mL/m².

Zaključak: SVR je efikasna i bezbedna operacija za korekciju PVR-LV, koja predstavlja pouzdanu privremenu („bridge to transplant“) ili trajnu („destination therapy“) alternativu transplantacionoj hirurgiji. Integracija koncepta HVMT u savremene strategije geometrijske SVR, pruža bolji uvid u patoanatomiju i patofiziologiju PVR-LV, omogućuje adekvatnu selekciju i tumačenje relevantnih dijagnostičkih nalaza, bolju stratifikaciju rizika i selekciju pacijenata, što čini osnovne preduslove za uspešnost ove procedure.

KLJUČNE REČI: *Anatomija srca; Morfologija miokarda; Miokardna ishemija; Ishemijska kardiomiopatija; Insuficijencija srca; Leva komora; Miokardno remodelovanje; Hirurška tehnika;*

NAUČNA OBLAST: *Hirurgija*

UŽA OBLAST: *Kardiohirurgija*

UDK: *616.12-089(043.3)*

The Helical Ventricular Myocardial Band of Torrent-Guasp as the Basis for the Surgical Treatment of Post-infarction Remodeled Left Ventricle.

SUMMARY:

Background: Size, shape and fiber orientation of post-infarction remodeled left ventricle (LV), in a presence of ischemia and functional mitral regurgitation (MR), significantly affect prognosis in patients with ischemic cardiomyopathy (ICM). The helical ventricular myocardial band (HVMT) of Torrent-Guasp has enabled development of contemporary, integrative (“3V” - “vessel, valve, ventricle”) surgical ventricular restorative (SVR) strategy, aimed to correct morphological and functional consequences of the post-infarction ventricular remodeling (PVR).

Objective: To prove that integrative SVR produces significant improvements of structural and functional echocardiography (ECHO) parameters of PVR-LV in the immediate, early and late postoperative follow-up period.

Methods: As a part of prospective cohort study, conducted at Clinic for Cardiac Surgery CCS (July 2005. - February 2010.), integrative SVR strategy was applied in 40 patients, with mean age of 62.2 ± 8.2 years (72.5% male). Preoperative clinical and electrophysiological status, drug therapy, morphological and functional ECHO parameters of the LV, mitral valve (MV) and the right ventricle (RV), were compared to appropriate measures in immediate (< 6), early (6-12) and late (> 12 months) follow-up.

Results: Mean follow-up time: 22.2 ± 13.8 months. Overall mortality: 12.5% (operative 0.0%; hospital 7.5%; early 2.5% and late 2.5%). Operative (0.0) and hospital mortality ratio (0.4): < 1. Overall actuarial survival: 95.0% (hospital); 90.0% (1st and 2nd) and 77.1% (3rd, 4th and 5th year). Probability of survival without hospitalizations for cardiac reasons: 94.6% (hospital); 89.2% (1st and 2nd) i 74.3% (3rd, 4th and 5th year). Applied SVR strategy resulted in statistically significant improvements of all preoperative clinical (NYHA III/IV: 100% vs. 23.4%; CCS III/IV: 100% vs. 0.0%), morphological and functional ECHO parameters of the LV (LV-EF: 31.8% vs. 46.1% ; LV-EDD: 62.4 mm vs. 53.7 mm; LV-ESD: 47.7 mm vs. 40.3 mm; LV-EDV: 236.8 mL vs. 172.9 mL; LV-ESV: 138.7 mL vs. 90.3 mL; LV-EDVI: 123.6 mL/m^2 vs. 90.6 mL/m^2 ; LV-ESVI: 72.5 mL/m^2 vs. 47.1 mL/m^2 ; i LV-SI: 0.59 vs. 0.49), MV (MR 3/4+: 22.5% vs. 0.0%)

and the RV (PAPs: 40.6 mmHg vs. 31.4 mmHg; TAPSE: 15.7 mm vs. 17.9 mm) - which sustained in each successive time frame, during the 5-year follow-up. Mean reduction of preoperative LV-ESVI=35%, mean residual LV-ESVI=47 and mean improvement of LV-EF=15%. Atrial fibrillation was more frequent (p=0.039) within 6 months after SVR (29.7%) than preoperatively (10.8%). Patients received medical therapy in accordance with ICM treatment guidelines. Independent predictors of survival were: myocardial infarction in ICU dialysis in ICU. ECHO criteria of SVR efficiency (LV-ESVI \geq 30%, residual LV-ESVI \leq 60mL/m²) did not affect survival. ROC curve analysis revealed that the achievement of both criteria was the most valid for the outcome prognosis. Reduction of LV-ESVI \geq 30% was more sensitive and specific than LV-ESVI \leq 60mL/m². None of the preoperative parameters was the independent predictor for attaining the SVR efficiency criteria. ROC curve analysis revealed LV-EDVI \leq 115.7 mL/m² to be the most valid for the prognosis of combined criteria, while LV-EDD \leq 66.0 mm; LV-EDV \leq 227.0 mL i LV-EDVI \leq 148.3mL/m² were valid for the prognosis of residual LV-ESVI \leq 60mL/m² attainment.

Conclusions: SVR is safe and efficient procedure for the patients with PVR-LV, being a reliable temporary („bridge to transplant“) or even permanent („destination therapy“) alternative to the heart transplant surgery. Integrating the HVMT concept into contemporary strategies of geometric SVR, offers better insight in pathoanatomy and pathophysiology of PVR-LV, helping to select and interpret the most relevant diagnostic findings, stratify the risk and improve patient selection, all being the essential prerequisites for the success of this procedure.

KEYWORDS: *Cardiac anatomy; Myocardial morphology; Myocardial ischemia; Ischemic cardiomyopathy; Heart failure; Left ventricle, Myocardial remodeling; Surgical technique;*

BROAD SCIENTIFIC FIELD: *Surgery*

SPECIFIC SCIENTIFIC FIELD: *Cardiac Surgery*

UDC: *616.12-089(043.3)*

SADRŽAJ

I. UVOD	1
I-1. Srčana insuficijencija - epidemiološki, zdravstveni i socijalni problem	2
I-2. Ishemijska kardiomiopatija – definicija i značaj	8
I-3. Kontinuum miokardne ishemije i postinfarktno ventrikularno remodelovanje	13
I-4. Dijagnostika ishemijske kardiomiopatije	17
I-4.1. Potvrda postojanja i procena težine HF	17
I-4.2. Potvrda postojanja i procena težine IHD	21
I-4.3. Neinvazivne metode u dijagnostici ICM	23
I-4.3.1. Elektrokardiografija - (EKG) i ambulatorna EKG	23
I-4.3.2. Rendgen dijagnostika	24
I-4.3.3. Testovi fizičkim opterećenjem bez ili sa analizom respiratornih gasova	24
I-4.3.4. Ehokardiografska (ECHO) dijagnostika u miru i opterećenju	25
I-4.3.5. Kompjuterizovana tomografija (CT) i multidetektorska CT (MDCT)	27
I-4.3.6. Jednofotonska pozitron emisiona kompjuerizovana tomografija (SPECT)	27
I-4.3.7. Magnetno rezantna vizualizaciona dijagnostika (MRI)	28
I-4.3.8. Pozitron emisiona tomografija (PET)	30
I-4.4. Invazivne metode u dijagnostici ICM	31
I-4.4.1. Kateterizacija srca	31
I-5. Terapija ishemijske kardiomiopatije	34
I-5.1. Medikamentozno lečenje ICM	34
I-5.2. Elektrofiziološko lečenje ICM.....	38
I-5.2.1. Implantabilni kardioverter defibrilatori - ICD	38
I-5.2.2. Kardio-resinhronizaciona terapija - CRT	39
I-5.3. Hirurško lečenje ICM	40
I-5.3.1. Hirurška CABG revaskularizacija miokarda kod pacijenata sa ICM	41
I-5.3.2. Hirurgija funkcionalne mitralne regurgitacije kod pacijenata sa ICM	45
I-5.3.3. Komorna restorativna hirurgija (SVR) kod pacijenata sa ICM	48
I-5.3.3.1. Istorijat i razvoj komorne restorativne hirurgije	48
I-5.3.3.2. Tehnike komorne restorativne hirurgije	52
I-5.3.4. Novije, nestandardne metode netransplantacionog hirurškog lečenja ICM	64
I-6. Helikoidna ventrikularna miokardna traka Torrent-Guasp-a	65
I-6.1. Nivoi strukturne i funkcionalne integracije komornog miokarda	67
I-6.1.1. Celularni nivo	69
I-6.1.2. Tkivni nivo	71

I-6.1.3. Nivo organa	73
I-6.2. Istraživačke i kliničke implikacije koncepta HVMT	79
I-6.3. Međukomorna pregrada u konceptu HVMT	83
II - RADNA HIPOTEZA	95
III - CILJEVI ISTRAŽIVANJA	96
IV. ISPITANICI I METODE	97
IV-1. Ispitanici	97
IV-1.1. Dizajn studije	97
IV-1.2. Ulazni kriterijumi za formiranje studijske grupe	98
IV-1.3. Praćenje studijske grupe	100
IV-1.4. Obeležja posmatranja studijske grupe	101
IV-1.5. Mere ishoda	102
IV-2. Dijagnostičke i nehirurške terapijske metode	103
IV-2.1. Kliničko-laboratorijska evaluacija	103
IV-2.2. Procena kliničkog funkcionalnog statusa	104
IV-2.3. Procena elektrofiziološkog statusa	104
IV-2.4. Procena preoperativnog koronarno-ishemijskog statusa	104
IV-2.5. Evaluacija medikamentozne terapije	104
IV-2.6. Ehokardiografska evaluacija	105
IV-2.6.1. Procena strukturnih i funkcionalnih parametara LV	105
IV-2.6.2. Geometrija LV	105
IV-2.6.3. Sistolna funkcija LV	106
IV-2.6.4. Procena vijabilnost miokarda i asinergije u zoni LAD perfuzije	106
IV-2.6.5. Prisustvo intrakavitarnе tromboze	107
IV-2.6.6. Procena funkcije mitralnog valvularnog aparata	107
IV-2.6.7. Procena funkcionalnih parametara desne komore	107
IV-2.7. Preoperativna SPECT evaluacija	108
IV-2.8. Preoperativna procena mortalitetnog rizika	110
IV-3. Kardiohirurške terapijske metode	111
IV-3.1. Anestezija i jedinica intenzivnog lečenja	111
IV-3.2. Vantelesna cirkulacija (EKK), protekcija miokarda i hemostaza	112
IV-3.3. Komorna restorativna hirurška (SVR) strategija	114
IV-3.3.1. Revaskularizacija miokarda	114
IV-3.3.2. Korekcija mitralne regurgitacije	114
IV-3.3.3. Restoracija leve komore	116
IV-4. Statistička obrada podataka	121
V - REZULTATI	123
V-1. Preoperativne karakteristike studijske populacije	123
V-1.1. Demografske karakteristike studijske populacije	123
V-1.2. Antropometrijske karakteristike studijske populacije	125

V-1.3. Faktori rizika za koronarno ishemijsku bolest srca	126
V-1.4. Pridružena oboljenja - komorbiditet	128
V-1.5. Preoperativni klinički funkcionalni status	129
V-1.6. Preoperativni elektrofiziološki status	130
V-1.7. Preoperativni koronarno ishemijski status	131
V-1.8. Preoperativna medikamentozna terapija	134
V-1.9. Preoperativni ehokardiografski parametri	135
V-1.9.1. Ehokardiografski parametri leve komore	135
V-1.9.2. Ehokardiografski parametri mitralne valvule	136
V-1.9.3. Ehokardiografski parametri desne komore	136
V-1.10. Preoperativna procena mortalitetnog rizika i urgentnost operacije	137
V-2. Itraoperativne karakteristike studijske populacije	138
V-2.1. Opšti intraoperativni parametri	138
V-2.2. Strategija komorne restorativne hirurgije	139
V-2.3. Dodatne hirurške procedure	141
V-3. Postoperativne karakteristike studijske populacije u sukcesivnim periodima praćenja	142
V-3.1. Period praćenja	142
V-3.2. Trajanje hospitalizacije	142
V-3.3. Perioperativne komplikacije	143
V-3.4. Mortalitet, morbiditet i kvalitet kardiohirurškog lečenja	144
V-3.5. Postoperativni klinički funkcionalni status	146
V-3.6. Postoperativni elektrofiziološki status	149
V-3.7. Postoperativna medikamentozna terapija	153
V-3.8. Postoperativni ehokardiografski parametri	160
V-3.8.1. Ehokardiografski parametri leve komore	161
V-3.8.2. Ehokardiografski parametri mitralnog valvularnog aparata	173
V-3.8.3. Ehokardiografski parametri desne komore	175
V-4. Analiza preživljavanja	178
V-4.1. Petogodišnje preživljavanje	178
V-4.2. Prediktori preživljavanja	180
V-4.3. Validnost ECHO kriterijuma efikasnosti SVR u predikciji preživljavanja	182
V-5. Analiza potencijalnih prediktora efikasnosti komorne restorativne hirurgije	184
V-5.1. LV-ESVI \geq 30%, LV-ESVI $<$ 30%	185
V-5.2. LV-ESVI \leq 60mL/m ² , LV-ESVI $>$ 60mL/m ²	191
V-5.3. LV-ESVI \geq 30% + LV-ESVI \leq 60mL/m ² , LV-ESVI $<$ 30% + LV-ESVI $>$ 60mL/m ²	199
VI - DISKUSIJA	207
VI-1. Pojmovne odrednice	207
VI-2. Epidemiologija HF i hirurški korektabilne ICM	209
VI-3. Kriterijumi za formiranje studijske populacije	211
VI-4. Opšti preoperativni parametri	212

IV-4.1. Demografske karakteristike	212
IV-4.2. Antropometrijske karakteristike	213
IV-4.3. Faktori rizika za IHD	213
IV-4.4. Pridružena oboljenja - komorbiditet	214
VI-5. Preoperativni koronarno ishemijski status	215
VI-6. Intraoperativni parametri	218
VI-7. Klinički status	223
VI-8. Elektrofiziološki status	225
VI-9. Medikamentozna terapija	228
VI-10. Morfološki i funkcionalni parametri LV	230
VI-11. Funkcionalni parametri MV	247
VI-12. Funkcionalni parametri RV	249
VI-13. Ishodi SVR procedure	251
VI-14. Prediktori preživljavanja nakon SVR procedure	257
VI-15. Prediktori efikasnosti SVR procedure	260
VI-16. SVR nakon STICH-II studije	262
VI-17. Značaj koncepta HVMT za SVR strategiju	267
VII - ZAKLJUČAK	269
VII-1. SVR kao netransplantaciona hirurška metoda	269
VII-2. Prediktori ishoda i efikasnosti SVR	272
VII-2.1. Prediktori ishoda	272
VII-2.2. Prediktori efikasnosti	272
VII-3. HVMT i SVR	274
VIII - REFERENCE	275-306
IX - LISTA SKRAĆENICA I AKRONIMA	I-IV
X - PRILOZI	V
Prilog 1. "SVR Database" radni ekrani (Microsoft® Access)	VII
Prilog 2. "EuroScore Parsonnet" kalkulator (Microsoft® Access)	VIII
Prilog 3. Pregledna tabela i spisak referenci odabranih SVR studija	IX-XVIII

I. UVOD

Značajan napredak u pružanju zdravstvene zaštite od kardiovaskularnih bolesti (CVD – eng. cardiovascular diseases), promenio je globalne epidemiološke trendove tokom proteklih decenija. U sadašnjem profilu morbiditeta i mortaliteta od CVD suočavamo se sa sve većim brojem pacijenata sa akutnim (ACS - eng. acute coronary syndrome) i hroničnim formama ishemijske bolesti srca (IHD – eng. ischemic heart disease)⁽¹⁾.

Srčana insuficijencija (HF – eng. heart failure) ishemijske etiologije, danas predstavlja dominantnu preokupaciju i veliki izazov za kardiohirurge širom sveta.

Transplantacija srca (HTx - eng. heart transplant), integrisana sa mehaničkom potporom cirkulacije (MCS - eng. mechanical circulatory support), još uvek predstavlja suverenu metodu u lečenju odmaklih i terminalnih stadijuma ishemijske kardiomiopatije (ICM - eng. ischemic cardiomyopathy). Problemi vezani za diskrepancu između aktuelnih potreba recipijenata i raspoloživosti donora, ukazuju na neophodnost razvoja alternativnih, bezbednih i efikasnih netransplantacionih strategija lečenja, kojima bi se ovim brojnim i teškim bolesnicima omogućilo da dočekaju eventualnu HTx⁽²⁾.

Komorna restorativna hirurgija (SVR - eng. surgical ventricular restoration) je složena kardiohirurška procedura, kojom se koriguju morfološko-funkcionalni uzroci i posledice ishemijskog, najčešće postinfarktne ventrikularnog remodelovanja (PVR)⁽³⁾.

Veličina LV je, uz ostale biološke, morfološke i funkcionalne karakteristike LVR, dobro poznati faktor rizika i prediktor lošeg preživljavanja bolesnika sa ICM. Oblik i prostorna orijentacija vlakana LV su dobile pun klinički značaj, tek razumevanjem Torrent-Guasp-ovog koncepta helikoidne ventrikularne miokardne trake (HVMT), a naročito složene strukture i funkcije međukomorne pregrade (MKP)^(4,5).

Konceptualnom integracijom novih bazično-naučnih saznanja (HVMT) u aktuelnu kliničku praksu (SVR), pacijentima sa ICM je moguće značajno odložiti HTx, uz merljive benefite u pogledu dužine i kvaliteta života.

I-1. SRČANA INSUFICIJENCIJA - EPIDEMIOLOŠKI, ZDRAVSTVENI I SOCIJALNI PROBLEM

Globalni, regionalni i nacionalni epidemiološki pokazatelji, već dugi niz godina, svrstavaju HF u vodeće zdravstvene i socijalne probleme savremene civilizacije, sa merljivim atributima pandemijskog oboljenja^(1, 6-8). Precizna epidemiološka evaluacija HF je izuzetno kompleksna, pre svega, zbog različitih kriterijuma koji su korišćeni za definiciju i klasifikaciju ovog sindroma u brojnim populacionim studijama. Naznačena heterogenost, između ostalog, ukazuje na činjenicu je sindrom HF, u svojoj suštini, izuzetno složen i podjednako ispravno (ne)saglediv sa različitih aspekata (etiologija, patofiziologija, klinička prezentacija, odgovor na terapiju i dr.)⁽⁹⁻¹³⁾. Jedan od vodećih kardio-fiziologa današnjice, Arnold M. Katz, sublimirao je suštinu HF u sledećem⁽¹⁴⁾: „Centralni problem kod srčane insuficijencije nije to što pacijenti otežano dišu ili zadržavaju tečnost, već to što umiru! Srčana insuficijencija je smrtonosna bolest, ozbiljnija od mnogih malignih bolesti.“

U aktuelnim preporukama vodećih udruženja (ESC, AHA-ACC, HFSA), HF se definiše kao nesposobnost srca da zadovolji aktuelne potrebe tkiva za kiseonikom, bez dodatnog povećanja pritiska punjenja, koja nastaje usled strukturnih ili funkcionalnih poremećaja u punjenju ili pražnjenju komora. Kardinalne kliničke manifestacije sindroma HF su: otežano disanje i zamor, koji smanjuju toleranciju napora i/ili zadržavanje tečnosti, koje može da dovode do kongestije pluća, splahnličnih organa ili perifernih edema⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

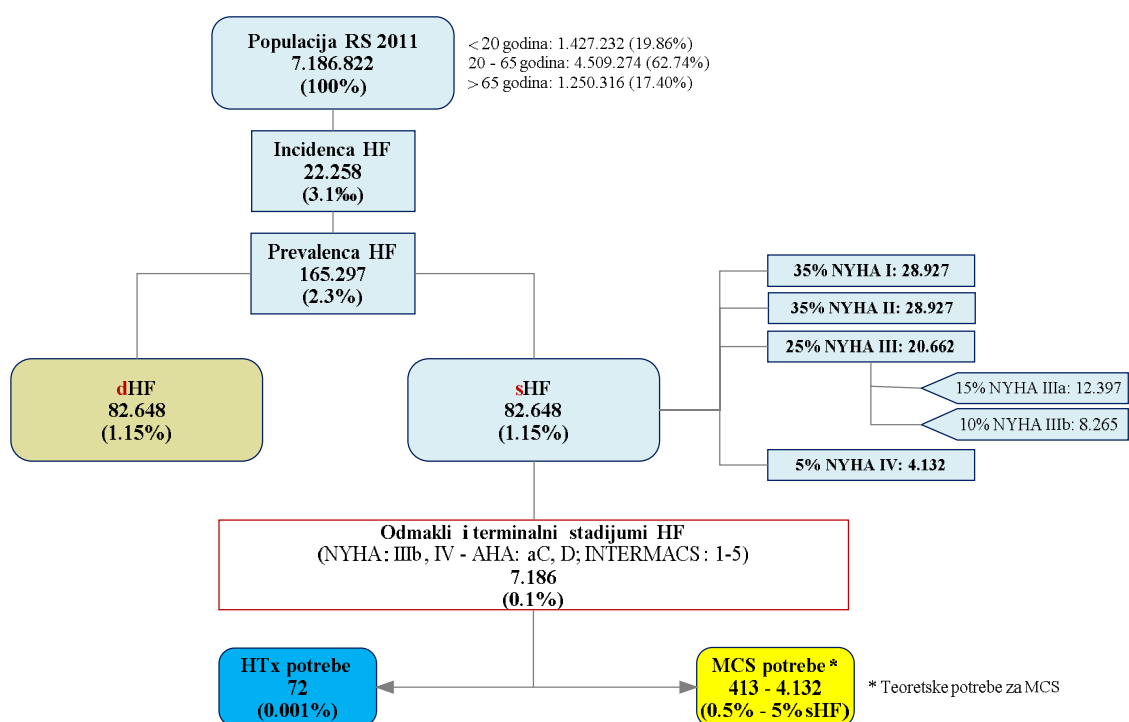
Prema najnovijim statistikama, oko 26 miliona (0.37%) ljudi u svetu boluje od HF (6.5 miliona u Evropi, 5.8 miliona u SAD). Predviđanja su da će se taj broj, do 2030. godine, povećati za 20 - 30%^(7, 18-20). Epidemiološki “paradoks HF” se ogleda u stalnom porastu prevalencije i stope mortaliteta, uprkos tome što su, isti ovi parametri, za druga CVD, značajno poboljšani tokom proteklih pet decenija. Objašnjenje leži u činjenici da sve efikasnije lečenje i manji mortalitet od većine CVD (uključujući HF), značajno utiče na produženje životnog veka populacije, čime se, istovremeno, produžava i vreme za ekspoziciju faktorima rizika, komorbiditetu i apoptoznim uticajima⁽²¹⁾.

Prosečna incidenca HF u većini ekonomski razvijenih i srednje razvijenih zemalja se kreće u opsegu 1 - 5 na 1000 stanovnika godišnje i nije se bitno menjala tokom

proteklih par decenija. U Evropi se, svake godine, dijagnoza HF postavi kod novih 600.000, a u SAD kod 500.000 stanovnika^(15, 16, 18-20, 22).

U proseku, 1 - 3% populacije ekonomski razvijenih i srednje razvijenih zemalja, živi sa dijagnozom HF, pri čemu, oko 80% obolelih pripada uzrastu ≥ 65 godina. Polovina pacijenata sa klinički manifestnom HF ima oslabljenu sistolnu funkciju (sHF), dok je kod druge polovine narušena dijastolna funkcija srca (dHF). Asimptomatski oblici sHF ili dHF sreću se kod 6 – 21% pacijenata^(13, 15, 16). U kontekstu planiranja modaliteta lečenja (**Grafikon 1**), važan je podatak, da se prosečno 0.1% populacije nalazi u odmaklim ili terminalnim stadijumima sHF^(9, 23), pri čemu, za oko 0.001% populacije, transplantacija srca predstavlja optimalnu terapiju⁽²³⁻²⁵⁾.

Grafikon 1. – Epidemiologija i klasifikacija HF sa procenom teoretskih potreba za MCS i HTx kod obolelih. (Brojčani podaci se odnose na Republiku Srbiju)



Mortalitet od HF je i dalje veoma visok (1.1 milion osoba godišnje; 2.1% ukupnog ili 7% CVD mortaliteta), uprkos svim savremenim merama prevencije, rane dijagnoze i terapije zasnovane na dokazima⁽²⁶⁾. Preživljavanje bolesnika sa HF je lošije nego za mnoge bolesnike sa malignitetom. Unutar prve godine od postavljanja dijagnoze umire

20%, a prosečno petogodišnje preživljavanje bolesnika sa HF je oko 50%. Od bolesnika hospitalizovanih zbog HF, 2 - 17% umire još u bolnici, a 17 - 45% unutar prve godine nakon otpusta^(15, 19, 20, 27-29). Prosečno petogodišnje preživljavanje bolesnika u odmaklim i terminalnim stadijumima HF iznosi $\leq 20\%$ ^(21, 23, 26).

Godine života korigovane u odnosu na nesposobnost (DALYs - disability adjusted life years), kao mera opterećenja bolešću, možda najbolje ukazuju na ozbiljnost problema HF. Prema rezultatima do sada najveće studije⁽³⁰⁾, HF je vodeći uzrok DALY na globalnom nivou. Procena je da HF čini 5.8% ukupnog DALY, sa ukupno 1884 izgubljene godine života na 100.000 osoba, zbog nesposobnosti ili preranog umiranja.

Od ukupne količine novca, koja se godišnje u svetu potroši za lečenje HF, ekonomski razvijene zemlje (18% svetske populacije) potroše 86% (93 milijarde \$, odnosno 70 \$ po glavi stanovnika). Ekonomski srednje i slabo razvijene zemlje (82% svetske populacije), godišnje potroše 14% ovih sredstava (15 milijardi \$, odnosno 3 \$ po glavi stanovnika). Finansijske projekcije za 2030. godinu, predviđaju trostruko povećanje ukupnih troškova nemenjenih lečenju HF (70% za hospitalno lečenje)^(21, 28, 29, 31, 32).

Tokom protekle tri decenije, IHD je, postala daleko najčešći etiološki faktor HF i smatra se da je u više od 70% slučajeva primarno odgovorna za njen nastanak. Usavršavanje strategije zbrinjavanja ACS, drastično je popravilo mortalitetnu statistiku IHD. Druga strana ove medalje ogleda se u značajnom povećanju populacionog kontingenta pod rizikom za nastanak HF. Svaka dekada nakon preživljenog infarkta miokarda (MI - eng. myocardial infarction), povećava rizik od nastanka HF za 26% kod muškaraca, odnosno 48% kod žena. Hipertenzija i valvularne bolesti srca, koje su nekada dominirale u etiologiji HF (Framingham Heart Study), dekadno su smanjivale svoj udeo u riziku od nastanka HF, za 13 - 25%⁽²⁴⁾. Kod ostalih kardiomiopatija (prema novoj klasifikaciji ESC), HF nastaje kod 10 - 20% bolesnika^(16, 33).

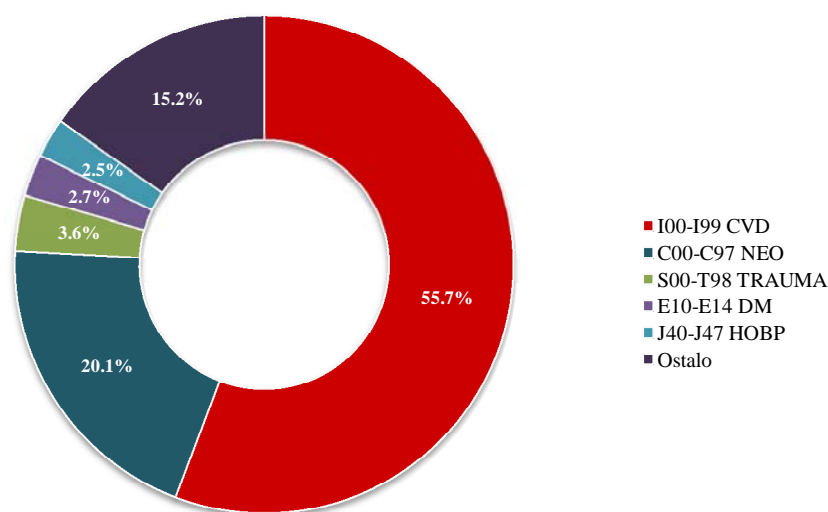
U Republici Srbiji (RS), prema poslednjim podacima, incidenca HF iznosi 3.1 na 1000 stanovnika godišnje. U odnosu na ukupan broj stanovnika, prema popisu iz 2011. godine, to znači, da se svake godine dijagnoza HF postavi kod novih 22.258 stanovnika. Prevalenca HF u RS je procenjena na 2.3%, što ukazuje, da 165.297 stanovnika naše zemlje boluje od ove bolesti (**Grafikon 1**). Ukupni troškovi lečenja CVD u RS, pre revitalizacije programa trnasplantacije srca i mehaničke potpore cirkulacije, iznosili su oko 1.8% bruto domaćeg proizvoda^(28, 34, 35).

Specifična mortalitetna statistika za HF, nažalost, još uvek ne postoji u nacionalnim zdravstvenim biltenima⁽³⁶⁻⁵⁰⁾. Nedavna korisna analiza⁽⁵¹⁾ ukazala je da ovako “stidljivo” prikazivanje mortaliteta i ostalih parametara, relevantnih za socio-epidemiološku analizu HF, pokreće niz pogrešnih aktivnosti, koje onemogućavaju adekvatnu borbu protiv ove “sistemske bolesti, čiji je početak i kraj u srcu” (Heinrich Taegtmeier)⁽¹⁰⁾.

U RS se, od sredine prošlog veka, struktura oboljenja, sa godišnjim učešćem u mortalitetnoj statistici > 1% (> 1000 stanovnika), značajno promenila. Od sredine 1970-tih, do danas, CVD počinju da budu uzroci umiranja kod > 50% svih umrlih stanovnika. Epidemiološka tranzicija, od zaraznih, ka hroničnim nezaraznim oboljenjima u RS, uzrokovala je povećanje očekivanog trajanja života na rođenju, sa 56 (1950.), na 76 godine (2010.)^(52, 53).

Prema podacima dostupnim u nacionalnim zdravstvenim biltenima^(36, 38, 41, 43, 45, 47, 49), za period od 2006. do 2010. godine, CVD (kodirane u 10. reviziji međunarodne klasifikacije bolesti kao I00-199)⁽⁵⁴⁾, su registrovane kao uzrok smrti kod 55.7% svih umrlih osoba (**Grafikon 2**).

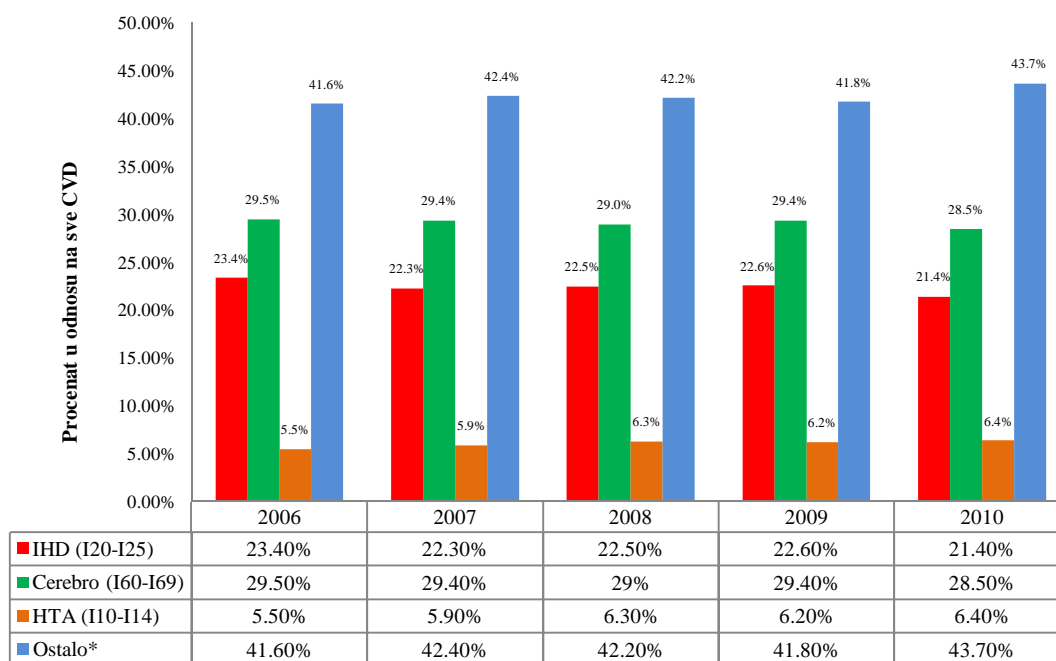
Grafikon 2. - Prosečan udeo 5 vodećih nezaraznih bolesti (WHO ICD-10) u strukturi mortaliteta u RS za period 2006. - 2010. (Naznačeni period je odabran za epidemiološku analizu, jer se poklapa sa periodom formiranja i praćenja studijske grupe, koja je predmet ovog istraživanja). Na osnovu referenci^(36, 38, 41, 43, 45).



Na osnovu prosečne stope smrtnosti od 757 osoba na 100.000 stanovnika, u periodu od 2007. do 2009. godine, RS je svrstana među 10 najugroženijih zemalja sveta (na 8. mestu), u pogledu umiranja od CVD. Standardizovanjem stopa mortaliteta, čime se eliminiše uticaj starosne strukture populacije, prema podacima iz 2002. godine, RS se, sa 508 umrlih od CVD na 100.000 stanovnika, nalazila na 15. mestu liste najugroženijih zemalja⁽⁵²⁾.

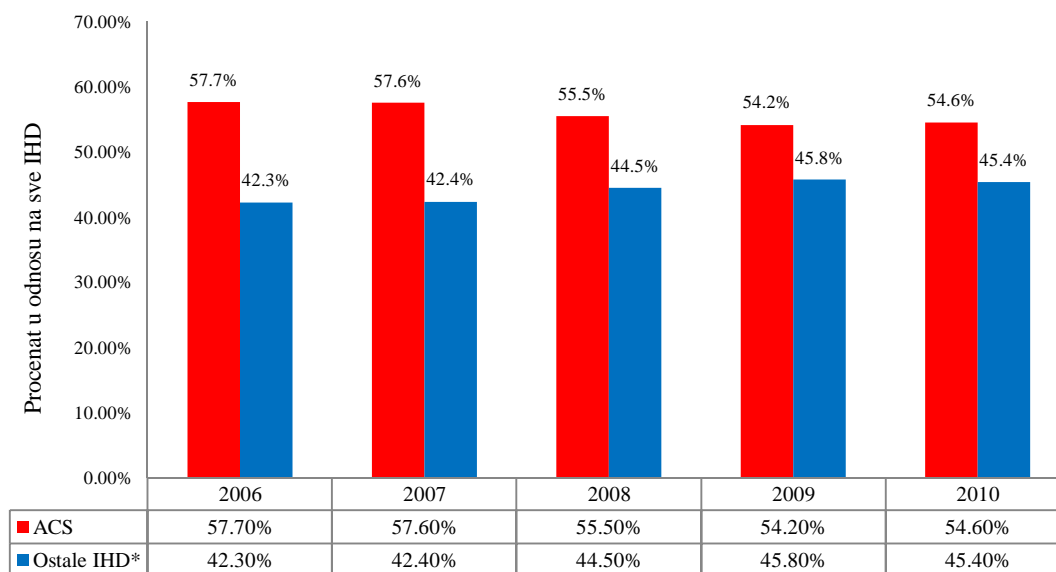
U strukturi mortaliteta od CVD (I00-I99) u RS, prema dostupnoj statistici za period od 2006. do 2010. godine, dominiraju cerebrovaskularne bolesti (I60 – I69), dok se IHD nalazi na drugom mestu, čineći prosečno 21% - 23% CVD mortaliteta (**Grafikon 3**). Ovakav nerealan poredak je, pre svega, posledica neadekvatnog šifriranja oboljenja kao uzroka smrti. U prilog tome govori i činjenica da, u istom periodu, IHD čine 43% CVD mortaliteta u svetskim statistikama^(19, 55, 56). Značajna grupa bolesti, kategorizovana kao “Ostale CVD”, a pre svega HF, preciznijim kodiranjem bi se najverovatnije mogla svrstati u odgovarajuću kategoriju IHD.

Grafikon 3. - Struktura i trend mortaliteta od CVD (I00-I99) u RS u periodu 2006. - 2010. (* U kategoriju "Ostalo" svrstane su: I00 – I09, I26 - I52, I70 – I99, dakle i dijagnoze HF: I50) Na osnovu referenci^(36, 38, 41, 43, 45).



Struktura mortaliteta od IHD, u istom periodu posmatranja (**Grafikon 4**), pokazuje dominaciju, ali i blagi trend smanjenja učešća ACS⁽³⁹⁾. U desetogodišnjem periodu posmatranja (2003. – 2012.) stopa umiranja od ACS je smanjena za 11%, što se, pre svega, može objasniti značajnim napretkom u primeni primarne, biološke i mehaničke, revaskularizacije u sklopu akutnog MI. Tokom 2009. godine, u Beogradu je, u sklopu projekta “Stent za život“ (eng. stent for life), dostignut i premašen zacrtani evropski standard (600), sa 700 primarnih perkutanih koronarnih intervencija (pPCI – eng. primary percutaneous coronary intervention) na milion stanovnika (prosek za RS iste godine je bio 337 pPCI na milion stanovnika)⁽⁵⁷⁾.

Grafikon 4. - Struktura i trend mortaliteta od IHD (I20-I25) u RS u periodu 2006. - 2010. (* U kategoriju "Ostale IHD" svrstane su i hronične IHD - I25). Na osnovu referenci^(36, 38, 41, 43, 45).



Efikasan tretman i trend smanjenja mortaliteta od ACS značajno utiče na produžavanje životnog veka ljudi u RS, ali istovremeno, povećava i vreme njihove ekspozicije faktorima rizika, komorbiditetu i apoptozi. Shodno tome (**Grafikon 4**), u strukturi mortaliteta od IHD, beleži se trend porasta mortaliteta od ostalih, a pre svega, hroničnih formi ove grupe bolesti, koje vode u HF ishemijske etiologije.

I-2. ISHEMIJSKA KARDIOMIOPATIJA – DEFINICIJA I ZNAČAJ

U grupu IHD se svrstavaju:

- Stabilna angina pectoris (SAP);
- ACS:
 - Nestabilna angina pectoris (NSAP);
 - MI bez ST elevacije (NSTEMI);
 - MI sa ST elevacijom (STEMI);
 - Iznenadna srčana smrt.
- HF ishemijske etiologije - ishemijska kardiomiopatija (ICM)
- Poremećaji ritma ishemijske etiologije
- Asimptomatska miokardna ishemija (SMI - eng. silent myocardial ischemia)

Ishemijska kardiomiopatija (ICM) je etiološka podgrupa sindroma HF, kod koje funkcionalna slabost miokarda (ejekciona frakcija leve komore - LV-EF \leq 35 - 40%), nastaje kao posledica IHD. Morfološki supstrat ICM može da bude ireverzibilni gubitak srčano-mišićne mase (> 20% površine LV) u sklopu prethodnog MI, i/ili, reverzibilno oštećenje još uvek vijabilnog miokarda (ošamućenost, hibernacija) u sklopu hronične ishemije^(55, 58, 59). Pojam ICM datira od 1970. godine, kada su George Burch i saradnici, opisali autopsijski nalaz dva pacijenta i konstatovali istovremeno prisustvo ishemijskih promena u miokardu i uvećanje LV^(60, 61).

Poznavanje etiologije je od presudnog značaja za prognozu ishoda sindroma HF. Shodno činjenici da je ICM najčešći i prognostički najnepovoljniji oblik HF, sugerisani su precizniji kriterijumi koji, pored prethodnog, podrazumevaju^(58, 59):

- Kliničku potvrdu prethodnog MI ili revaskularizacije miokarda (PCI ili hirurško koronarno arterijsko premošćavanje, CABG - eng. coronary artery bypass grafting);
- Angiografsku potvrdu jednosudovne koronarne bolesti sa stenozom glavnog stabla (LMCA - eng. left main coronary artery) ili proksimalnog segmenta prednje descendente grane leve koronarne arterije (LAD - eng. left anterior descending) \geq 75%;
- Angiografsku potvrdu postojanja stenozе \geq 75% na dve ili više magistralne koronarne arterije.

U kliničkom (terapijskom, prognostičkom) smislu, kod pacijenata sa simptomatskom HF je od presudnog značaja objektivno razdvajanje etiologije na ishemijsku (ICM) i neishemijsku HF. Ishemijska etiologija HF je, pored: starosti, muškog pola, niske LV-EF, visoke NYHA klase, dijabetesa i prisustva valvularne bolesti - veoma važan, nezavisni prediktor dugoročnog preživljavanja bolesnika sa HF. Međutim, otkrivanje ishemijske etiologije nije uvek jednostavno, što su brojne prognostičke studije i pokazale^(58, 59, 62, 63).

Tradicionalno su kriterijumi za ICM podrazumevali postojanje simptomatske HF (NYHA klasa II-IV, LV-EF \leq 40%), uz kliničku (podaci o anginoznim tegobama, podaci o prehodnom IM ili revaskularizaciji, prisustvo faktora rizika za IHD) i/ili objektivnu potvrdu postojanja IHD (neinvazivni funkcionalni testovi, koronarna angiografija). U realnoj praksi, ovakva stratifikacija se pokazala nedovoljno senzitivnom i specifičnom. Najpre, evidentno je da pacijenti sa HF mogu da nemaju IHD, a da povremeno imaju anginozne tegobe i/ili poremećaje motiliteta na ehokardiografskim (ECHO) pregledima. Pored toga, pacijenti sa teškom IHD, ne moraju uvek da imaju anginozne tegobe niti podatke o MI. U studiji, koja je prethodila redefinisaju kriterijuma za postavljanje dijagnoze ICM, identifikovana je i grupa pacijenata (11% studijske populacije), kod kojih je angiografski verifikovana jednosudovna koronarna bolest (stenoza \geq 75% na arterijama koje nisu LMCA ili proksimalna LAD) bez prethodnog IM ili revaskularizacije miokarda (PCI, CABG). Zbog nesklada između težine IHD i HF, svrstavanjem ovih pacijenata u grupu sa neishemijskom HF, poboljšana je prognostička moć standardnog binarnog modela. Prognoza navedene grupe pacijenata HF koja nije u skladu sa težinom IHD, je bila slična prognozi pacijenata sa neishemijskom HF⁽⁵⁸⁾.

Evidentno je da objektivna potvrda IHD, danas predstavlja *conditio sine qua non* za postavljanje dijagnoze ICM. Suverena metoda za otkrivanje i procenu težine IHD je, još uvek, koronarna angiografija. Kvantifikacija i procena značajnosti okluzivnih lezija na koronarnim arterijama, značajno je poboljšana adjuvantnim kateterizacionim metodama (intravaskularni ultrazvuk - IVUS i frakciona rezerva protoka - FFR).

Pored pomenutog, klasičnog i modifikovanog binarnog modela, u mnogim studijama se koristi i prognostički indeks težine bolesti koronarnih arterija (CAD index - eng. coronary artery disease index)^(58, 62). **(Tabela 1.)**

Tabela 1. - Prognostički indeks koronarne arterijske bolesti (CAD index)

Težina koronarne bolesti (CAD)	Prognostička vrednost (0 - 100)
Bez CAD \geq 50%	0
1 VD 50 - 74%	19
> 1 VD 50 - 74%	23
1 VD 75 - 94%	23
1 VD \geq 95%	32
2 VD	37
2 VD oba \geq 95%	42
1 VD proksimalna LAD \geq 95%	48
2 VD sa LAD \geq 95%	48
2 VD sa proksimalnom LAD \geq 95%	56
3 VD	56
3 VD sa bar jednim sudom \geq 95%	63
3 VD sa proksimalnom LAD 75 - 94%	67
3 VD sa proksimalnom LAD \geq 95%	74
LMCA 75 - 94%	82
LMCA \geq 95%	100
CAD index < 45: blaga koronarna bolest	
CAD index 45 - 65 : umerena koronarna bolest	
CAD index > 65 : teška koronarna bolest	
<i>Legenda: CAD - koronarna bolest (eng. coronary artery disease); VD - obolele koronarne arterije (eng. vessel disease)</i>	
<i>Napomena: Pacijenti se svrstavaju u najtežu kategoriju koja je objektivno potvrđena.</i>	

Akumulirano iskustvo i brojne studije su nedvosmisleno pokazale enormno veliki značaj rane detekcije miokardne ishemije, bilo da je ona asimptomatska (SMI) ili klinički manifestna (SAP, NSAP, NSTEMI, STEMI, disritmije). Histo-patološke eksperimentalne studije su potvrdile da čak i SMI, ako dovoljno dugo traje, može da dovede do ireverzibilnog gubitka miokardne mase (fibroza) i tako generiše supstrat za maligne disritmije i/ili ICM. Kratkotrajnije SMI uzrokuju reverzibilna oštećenja miokarda i to u procentu koji se ne razlikuje mnogo od simptomatskih oblika IHD^(64, 65). Zbog inicijalne kliničke neupadljivosti i ozbiljnosti mogućih posledica (MI, ICM, maligni poremećaji ritma), SMI zaslužuje naročitu pažnju. Učestalost SMI kod osoba koje nikada nisu imale kliničku manifestaciju IHD je 2 - 3% i raste sa godinama života (10% za osobe > 70 godina). Asimptomatski IM (Q zupci) su registrovani kod 9 - 37% bolesnika sa nefatalnim MI⁽⁶⁶⁾. Dijabetičari, hipertoničari, hronični bubrežni bolesnici i osobe sa perifernom vaskularnom bolešću, spadaju u grupe sa posebnim rizikom. Pacijenti sa prethodno dokumentovanom IHD, imaju znatno veći procenat SMI. Kod

pacijenta sa prethodnim MI, učestalost SMI se kreće 30 - 40%, dok se kod pacijenata sa prethodnom anginom pectoris (SAP, NSAP), SMI sreće u 50 - 70% slučajeva. Nakon PCI ili CABG, SMI se javlja u 20-30% slučajeva. Specifičan test, pogodan za rano otkrivanje SMI je 24h-Holter EKG monitoring (po potrebi u više navrata). Ako se analizom utvrdi prisustvo reverzibilne, horizontalne ST depresije > 1 mm, u trajanju > 30 sekundi, verovatnoća prisustva SMI je 95% i neophodno je pristupiti dopunskim pretragama^(64, 65).

Klinički manifestni, akutni oblici IHD (a pre svega MI) su još uvek najveći generatori narastajuće prevalencije ishemijske HF. Učestalost HF nakon indeksnog MI se postepeno povećava tokom vremena, pri čemu nije uočena razlika između STEMI i NSTEMI. U brojnim studijama i registrima, intrahospitalna incidenca HF nakon MI se kretala 20 - 30%, da bi nakon 5 godina porasla na 30 - 40%. Incidenca HF kod NSAP je, u istim studijama, bila oko 10%⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾.

U cilju procene hemodinamskog značaja klinički manifestne miokardne ishemije i identifikacije pacijenata sa rizikom od razvoja težih oblika hronične ICM i ishemijske HF, neophodna je inicijalna ehokardiografska (ECHO) evaluacija funkcije LV. U rizičnu grupu za razvoj HF ishemijskog porekla spadaju pacijenti sa^(67, 69):

- LV-EF \leq 40%
- IM prednjeg zida
- IM koji zahvata \geq 20% površine LV
- umerenom ili teškom mitralnom regurgitacijom (MR) ishemijskog porekla

Adekvatnom terapijom i praćenjem ovakvih bolesnika, može se u dobroj meri uticati na prirodni tok ICM (postinfarktno remodelovanje), a time, sprečiti ili bar odložiti nastanak odmaklih i terminalnih stadijuma ovog oboljenja (NYHA: IIIb, IV; ACC-AHA: D).^(15, 16, 70)

Zbog izuzetnog značaja, kako u pogledu težine kliničke slike, terapije, prognoze, tako i u pogledu farmako-ekonomskih parametara, pacijenti sa odmaklim i terminalnim stadijumima ICM, mogu se sa pravom svrstati u posebnu grupu. Prema rezultatima različitih epidemioloških studija, prevalenca odmaklih i terminalnih oblika HF, u većini zemalja iznosi oko 0.01% populacije^(9, 23).

Koristeći objektivno merljive parametre, ESC je definisala kriterijume za odmakli stadijum ICM, u koje spadaju⁽¹⁶⁾:

1. Umerena do teška dispneja i/ili zamaranje u miru ili pri minimalnom naporu (NYHA III ili IV);
 2. Epizode retencije fluida i/ili malog minutnog volumena srca u miru;
 3. Objektivna potvrda teškog poremećaja srčane funkcije bar jednim od sledećih pokazatelja:
 - $LV-EF \leq 30\%$;
 - Pseudonormalan ili restriktivni obrazac transmitralnog protoka na Doppler-u;
 - Visok pritisak punjenja LV (PCWP > 16 mmHg) i/ili desne komore (RV, RAP > 12 mmHg);
 - Povišene vrednosti B-natriuretičkog peptida (BNP) ili NT-proBNP u odsustvu nesrčanih razloga.
 4. Teški poremećaj funkcionalnog kapaciteta, konstatovan:
 - Netolerancijom fizičkog napora;
 - Smanjenjem distance na ≤ 300 m tokom 6-to minutnog testa hodanja;
 - Vršnom potrošnjom $O_2 \leq 12 - 14$ mL/kg/min na ergo-spirometrijskom testu;
 5. Najmanje jedna hospitalizacija zbog HF tokom poslednjih 6 meseci;
 6. Postojanje simptoma i znakova HF uprkos optimalnoj medikamentoznoj terapiji.
- Pacijenati sa ovim karakteristikama imaju teško strukturno oštećenje srca, zbog kojeg su simptomi i znaci HF prisutni i u miru (AHA-ACC stadijum D). Oni su obično kandidati za intravensku inotropnu terapiju, neku od visoko rizičnih netransplantacionih hirurških metoda lečenja, ili, u odsustvu kontraindikacija, za MCS i HTx^(15-17, 23, 70).

I-3. KONTINUUM MIOKARDNE ISHEMIJE I POSTINFARKTNO VENTRIKULARNO REMODELOVANJE

Svakodnevno kliničko iskustvo i brojne studije, ukazuju na potrebu za veoma ozbiljnim razumevanjem uzroka nastanka, prisustva, težine i posledica miokardne ishemije^(2, 9, 23, 58, 64, 65, 69, 71, 72). Od uzročne lezije, koja dovodi do smanjenja i/ili prekida protoka kroz koronarne arterije, do terminalne srčane slabosti, sukcesivno, prostorno i vremenski, smenjuje se čitav niz bioloških događaja, koji čini kontinuum miokardne ishemije⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. Miokard poseduje različite mehanizme adaptacije na ishemiju, shodno obimu, brzini nastanka i dužini njenog trajanja.

Ošamućeni (eng. stunned) miokard je reverzibilno oštećenje miokarda i funkcije LV, koje prati akutne, kratkotrajne (5 -15 minuta) totalne ili subtotalne prekide koronarnog protoka i traje nekoliko sati, do nekoliko dana, nakon njegovog ponovnog uspostavljanja (reperfuzija). Javlja se obično kod NSAP, vazospastičkih angina i kod MI nakon pravovremeno uspostavljene reperfuzije primenom PCI ili trombolitičke terapije. Smatra se da u osnovi ovog mehanizma adaptacije leži smanjenje senzitivnosti kontraktilnih miofibrila na kalcijum⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾.

Hibernirani miokard predstavlja potencijalno reverzibilno oštećenje miokarda i funkcije LV u miru, koje nastaje i traje u situacijama hronično smanjenog koronarnog protoka, a popravljiva se isključivo i tek nakon uspostavljene reperfuzije. Smatra se da često ponavljana stanja sa ošamućenim miokardom, mogu da dovedu do njegove hibernacije. Hibernacija miokarda prati sva stanja hroničnog nesklada koronarnog protoka i potrebe miokarda, te se može konstatovati kod svih oblika ispoljavanja IHD. U osnovi ovog procesa leži genetski kontrolisana dediferencijacija, sa povratkom na embrionalni obrazac anaerobne utilizacije glukoze, umesto aerobne oksidacije slobodnih masnih kiselina. Loša strana dugotrajne hibernacije jeste stimulacija apoptoze i reparativna aktivacija intersticijuma, tako da u izostanku reperfuzije, hibernacija može da bude generator i trajnog gubitka miokardnog tkiva⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾.

Prekid protoka kroz koronarnu arteriju duži od 20 minuta, u odsustvu funkcionalnog kolateralnog krvotoka, prouzrokuje ishemijsku nekrozu tkiva i ireverzibilno oštećenje funkcije pogođenog dela miokarda. Prekidom protoka krvi kroz magistralnu koronarnu arteriju, započinje serija prostorno i vremenski predvidivih događaja koji čine

ishemijsku kaskadu. Unutar nekoliko sekundi, pre pojave anginoznih bolova i prvih promena na EKG-u, u zoni ishemijski ugroženog miokarda dolazi do redukcije dijastolne i sistolne funkcije. U narednih nekoliko sati, u odustvu rane reperfuzije, prolongirana ishemija inicira niz ireverzibilnih ćelijskih i tkivnih promena (od endokarda ka epikardu), koje dovode do različitog obima miokardne nekroze, sa kliničkim i laboratorijskim karakteristikama MI. Od momenta nastanka MI (bez ili sa elevacijom ST segmenta), pokreće se mnoštvo adaptivnih procesa unutar čitavog kardioma, od genetskog nivoa, do nivoa organa u celini, koji su označeni kao postinfarktno ventrikularno remodelovanje (PVR). Iako se process PVR odvija globalno, obrasci patofizioloških zbivanja su prostorno i vremenski drugačiji u infarktomegodeenim i udaljenim, neinfarciranim zonama miokarda⁽⁷⁹⁻⁸³⁾.

Remodelovanje infarktne zone, u biološkoj osnovi, predstavlja svojevrsnu rekapitulaciju procesa zarastanja rana, tako da u ranim fazama, ovaj process karakteriše izumiranje miokardnih ćelija, infiltracija inflamatornih ćelija, aktivacija matriksnih metaloproteinaza i degradacija ekstracelularnog matriksa. U uslovima povećanog sistolnog i dijastolnog zidnog stresa, prethodni procesi dovode do prostorne preraspodele (eng. slippage) i deformacije miocita, što povratno uzrokuje dodatnu ekspanziju infarktne zone, istanjenje zida i dilataciju srčane komore. Pre i tokom perioda resorpcije nekrotičnog miokardnog tkiva, dok još nije započeto deponovanje kolagena koji povećava otpornost tkiva na istezanje, infarktomegodeena zona može dodatno da se istanji i proširi. Ovaj process je poznat kao “infarktne ekspanzija” i opisan kao “akutno proširenje i istanjenje infarktne zone u odsustvu evidentne miokardne nekroze.” Histološkom analizom je utvrđeno da proces infarktne ekspanzije nastaje kao posledica prethodnog gubitka miocita i destratifikacije miokardnih vlakana unutar infarktomegodeene zone. Ovaj process je mnogo češći kod transmuralnih infarkta u antero-apikalnoj, nego u ostalim regijama srca. Antero-apikalni region je najpodložniji infarktomegodeenoj ekspanziji, zbog toga što je to inače najtanji region srca, sa najvećom ugaonom zakrivljenošću. Shodno tome, svako proširenje i istanjenje zida antero-apikalne regije, praćeno smanjenjem ugaone zakrivljenosti, izlaže vrh srca, više nego ostale njegove delove, većem uticaju deformacionih sila⁽⁷⁹⁻⁸³⁾.

Na inicijalni period infarktne ekspanzije (t.j. rana faza, unutar 72 sata), nadovezuje se faza tkivne reparacije (t.j. kasna faza, od 72 sata do 28 dana) koja se karakteriše

izrazitom ekspresijom transformišućeg faktora rasta $\beta 1$, mio-fibroblastnom transformacijom, produkcijom tkivnog angiotenzina II i aldosterona, sintezom i deponovanjem kolagena. Istekom ove faze, stvara se stabilan ožiljak u miokardu, sposoban da se odupre silama istezanja.

Suprotno infarktom pogođenoj zoni, process remodelovanja u udaljenim zonama miokarda se karakteriše hipertrofičnim odgovorom, koji, bar inicijalno, kompenzuje gubitak kontraktilnih jedinica unutar komorne miokardne mase. Ovakva patofiziološka adaptacija inicirana je lokalnim i sistemskim faktorima, koji nastaju kao odgovor na akutni infarkt miokarda, i to: povećano mehaničko opterećenje, neurohumoralni odgovor sistemom renin-angiotenzin-aldosteron, autokrini i parakrini medijatori (inflamatorni citokini) i oksidativni stress. Iako inicijalno kompenzatorni, ovi mehanizmi vremenom uzrokuju štetne biološke efekte poput: patološke hipertrofije, kontraktilne disfunkcije, apoptoze, matriksne transformacije i fibroze⁽⁷⁹⁻⁸³⁾.

Morfološke promene tokom PVR, dešavaju se u zoni miokarda zahvaćenoj infarktom, udaljenim zonama miokarda i posledično, na mitralnom valvularnom aparatu. Krajnji rezultati ovih promena su^(73, 74):

- povećanje zapremine komorne šupljine - dilatacija,
- promene debljine i elasticiteta zidova komore,
- promene geometrijskog oblika komore - od eliptičnog ka sferičnom,
- promene orijentacije komornih miokardnih vlakana
- promene interpapilarne distance i interpapilarnog (koaptacionog) ugla.

U funkcionalnom smislu, morfološke promene tokom PVR dovode do:

- dijastolne i sistolne insuficijencije leve komore,
- redistribucije zidnog stresa,
- električne i/ili mehaničke asinergije,
- ishemijske (funkcionalne) mitralne regurgitacije restriktivnog tipa, i
- smanjenja udarnog i minutnog volumena srca.

Klinički, PVR, u izostanku adekvatnog tretmana, postepeno i neminovno uvode pacijenta u stanje ICM, a kasnije i terminalne ishemijske HF.

U prisustvu IHD, HF ima veoma dinamičnu i nepredvidivu patofiziologiju, u kojoj nekolicina faktora dorinosi sistolnoj disfunkciji LV i kliničkoj slici HF. Nakon indeksnog MI, gubitak funkcionalnih miocita, razvoj fibroze i PVR sa neuro-

humoralnom aktivacijom i dilatacijom LV, u velikoj meri ugrožavaju normalnu funkciju, pa i vijabilnost, preostalog zdravog miokarda. Miokardna revaskularizacija i terapija inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-I), antagonistima angiotenzinskih receptora (ARB), β -blokatorima i aldosteronskim antagonistima, u velikoj meri mogu da ublaže tok ili čak da zaustave PVR.

Većina pacijenata koji prežive MI, pored promena na uzočnoj (eng. culprit) arteriji, imaju aterosklerotske lezije i na drugim arterijama (u proseku 2 - 4 "non-culprit" lezije)^(84, 85). Epizode povremenih, reverzibilnih ishemija, usled postojanja stenozе i na drugim koronarnim arterijama, superponirane na postojeću oslabljenu LV-EF, mogu da uzrokuju tranzitorna pogoršanja funkcije LV i simptoma HF. Kod pacijenata sa ICM, simptomi poput dispneje i zamora, mogu da budu ekvivalent angine pectoris. Često ponavljane epizode tranzitorne miokardne ishemije (simptomatske ili SMI), mogu da uzokuju prolongiranu sistolnu disfunkciju LV (ošamućeni miokard) i dugo nakon što je akutni ishemijski insult saniran. Drugi mehanizam za održavanje sistolne disfunkcije, sa aditivno lošim uticajem na funkciju LV je hibernacija miokarda. Hibernirani (vijabilni) miokard je prisutan kod oko 50% pacijenata sa ICM. Međutim, vijabilnost hiberniranog miokarda nije neograničena. U osustvu adekvatne koronarne perfuzije i hibernirane zone izumiru (nekroza, apoptoza), povećavajući kontingent nefunkcionalnog tkiva unutar komorne miokardne mase. Traganje za vijabilnim tkivom unutar hiberniranih zona miokarda je veoma važno. Niskodozni dobutaminski stress-ECHO ukazuje na postojanje vijabilnosti indirektno, uvidom u očuvanost kontraktilne rezerve, SPECT (eng. Single Photon Emission Computed Tomography) uvidom u integritet ćelijskih mebrana, a metabolički pozitron emisijoni tomografski (PET) scan potvrdom rezidualne metaboličke aktivnosti u miokardnom tkivu. Magnetno rezonantne vizualizacione (MRI) metode, predstavljaju veoma korisno oruđe u detekciji disfunkcionalnog ali vijabilnog miokarda. Identifikacija hiberniranog miokarda je veoma važna, jer popravljjanje koronarnog protoka revaskularizacijom ili lekovima koji poboljšavaju endotelnu funkciju i koronarni protok (e.g. statini), dovodi do poboljšanja kontraktilnosti hiberniranih zona. Treba imati na umu, da ni jedan od pomenutih testova za detekciju hiberniranog miokarda, nije u stanju da predvidi oporavak hibernirane zone nakon revaskularizacije^(78, 80, 82).

I-4. DIJAGNOSTIKA ISHEMIJSKE KARDIOMIOPATIJE

Biologija i mehanika ishemijskog i PVR zahtevaju individualizovan pristup svakom bolesniku, u cilju precizne procene relevantnih strukturnih i funkcionalnih parametara, od kojih zavisi postavljanje indikacije i odabir optimalnog načina lečenja ICM. U tom smislu, potrebno je koristiti sve raspoložive modalitete dijagnostike, počev od standardnog kliničkog pregleda, do najsavremenijih metoda multimodalne vizualizacije i invazivne dijagnostike.

Dijagnozni algoritam za pacijente sa ICM bi trebalo da:

- Potvrdi postojanje i odredi težinu HF;
- Potvrdi postojanje i odredi težinu IHD;

I-4.1. Potvrda postojanja i procena težine HF

Za potvrdu dijagnoze HF postoje brojni kriterijumi (Framingham, Boston i dr.). Prema poslednjim preporukama ESC, za postavljanje dijagnoze HF neophodna je klinička potvrda prisustva simptoma i znakova ove bolesti, kao i objektivni dokazi za postojanje strukturnog ili funkcionalnog oštećenja miokarda⁽¹⁶⁾.

Za potvrdu sHF neophodno je prisustvo:

- Tipičnih simptoma HF (dispneja, ortopneja, zamaranje, palpitacije, otoci, i dr.);
- Tipičnih znakova HF (nabrekle vratne vene, pomeren ictus cordis, galopni ritam, hepato-jugularni refluks, šum na srcu i dr.);
- Snižene LV-EF ($\leq 35 - 40\%$).

Za potvrdu dHF je neophodno prisustvo:

- Tipičnih simptoma HF (dispneja, ortopneja, zamaranje, palpitacije, otoci, i dr.)
- Tipičnih znakova HF (nabrekle vratne vene, pomeren ictus cordis, galopni ritam, hepato-jugularni refluks, šum na srcu i dr.)
- Očuvane LV-EF ($> 50\%$) i normalne veličine LV
- Evidentnog strukturnog poremećaja srca (hipertrofija LV, dilatacija leve pretkomore - LA) i/ili dijasolne disfunkcije LV ($E/A > 3$, $E/e' > 15$, $V_p < 45$)

Sve više je sugestija da se u kriterijume za potvrdu dijagnoze HF uvrste i inicijalno utvrđene vrednosti B-tipa natriuretičkog peptide (BNP), odnosno N-terminalnog pro-BNP (NT-BNP).

Inicijalna evaluacija pacijenata sa HF, shodno preporukama (klasa I, nivo C) vodećih udruženja (ESC, AHA-ACC, HFSA), pored detaljne anamneze i kliničkog pregleda (koji često može da ukaže na IHD etiologiju), obuhvata i sledeće osnovne laboratorijske pretrage⁽¹⁵⁻¹⁷⁾:

- Kompletna krvna slika (anemija, infekcije);
- Biohemijska analiza krvi (elektroliti, ureja i kreatinin, glukoza, enzimi jetre);
- Analiza urina (proteinurija);
- BNP i NT-BNP;
- EKG 12-odvoda (disritmije, ishemija, infarkt);

Pored navedenog, ACC-AHA preporuke specifično insistiraju na lipidogramu i proceni funkcije štitaste žlezde⁽¹⁵⁾, dok se, u preporukama ESC, osnovne laboratorijske pretrage dopunjuju i analizom kardijalnih troponina (cTn-I i cTn-T)⁽¹⁶⁾.

Vodeća udruženja, u sklopu inicijalne evaluacije pacijenata sa HF, prema preporučuju i sledeće neinvazivne i invazivne testove⁽¹⁵⁻¹⁷⁾:

- Teleradiografiju srca i pluća (postero-anteriorna i leva bočna projekcija) - radi procene veličine i konfiguracije srčane siluete (kardio-torakalni indeks), pulmonalne kongestije, prisustva pleuralnih izliva ili otkrivanja potencijalnih, drugih uzroka srčane slabosti;
- ECHO (2D i Doppler) - radi utvrđivanja i procene stepena LV disfunkcije (sistolne ili dijastolne) ili otkrivanja eventualnih valvularnih mana;
- Test fizičkim opterećenjem (bez ili sa analizom respiratornih gasova) - za procenu funkcionalne rezerve kardio-pulmonalnog sistema i gradaciju težine HF (vršna potrošnja O₂);
- Kateterizaciju srca sa selektivnom koronarnom angiografijom - za potvrdu i procenu težine IHD (po potrebi, na osnovu prethodnih nalaza, može se uraditi i leva ventrikulografija).

Inicijalna evaluacija ima zadatak da, na racionalan način, objektivno utvrdi postojanje HF i napravi grubu etiološku trijažu na ishemijske i neishemijske HF. Na osnovu nalaza dobijenih tokom inicijalne evaluacije, a shodno etiologiji HF, pravi se plan dopunske dijagnostike, u cilju što preciznijeg uvida u morfološke i funkcionalne parametre, od kojih će zavisi izbor modaliteta lečenja.

Za procenu težine HF postoje brojni sistemi, zasnovani na različitim kriterijumima. Danas se najčešće koriste dva sistema klasifikacije težine HF (**Tabela 2**): Njujorškog udruženja za srce (NYHA - eng. New York Heart Association) i Američkog koledža za kardiologiju i Američkog udruženja za srce (ACC-AHA - eng. American College of Cardiology - American Heart Association) ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Tabela 2. - NYHA i ACC-AHA klasifikacija težine HF

NYHA	Karakteristike (na osnovu težine simptoma)	
I	Bez ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajeno fizičko opterećenje bez zamora, gušenja ili palpitacija.	
II	Blago ograničenje fizičke aktivnosti, <i>bez tegoba u miru</i> ali uobičajene aktivnosti izazivaju zamor, gušenje ili palpitacije.	
III	a	Značajno ograničenje fizičke aktivnosti, <i>bez tegoba u miru</i> ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma
	b*	Značajno ograničenje fizičke aktivnosti, <i>povremeno tegobe i u miru</i> ali male uobičajene aktivnosti dovode do simptoma
IV*	Teško ograničenje fizičke aktivnosti, <i>tegobe u miru</i> , pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti pogoršanje tegoba	
ACC-AHA	Karakteristike (na osnovu rizika od progresije bolesti)	
A	Visok rizik za HF. Asimptomatski pacijent, bez strukturnog oštećenja srca. Pacijeti sa: hipertenzijom dijabetesom, aterosklerozom, gojaznošću, porodičnom anamnezom za IHD	
B	Asimptomatska HF. Bez uočljivog strukturnog oštećenja srca. Pacijeti sa: prethodnim MI, PVR, asimptomatskom valvularnom bolešću.	
C	Simptomatska HF. Evidentno strukturno oštećenje srca.	
D*	Odmakla i terminalna HF. Teško strukturno oštećenje srca. Česte hospitalizacije.	
* Kandidati za HTx i/ili MCS		

Precizniji kriterijumi ESC za definiciju odmaklih i tetminalnih stadijuma HF opisani su ranije (**Poglavlje I-2.**). Generalno posmatrano, svi simptomi i znaci odmakle i terminalne HF su posledica: malog minutnog volimena (CO - eng. cardiac output) i/ili retencije fluida (kongestija). Procena hemodinamskog profila ovih pacijenata je od ključnog značaja za terapiju i prognozu. Najpreciznija metoda za procenu hemodinamskog profila je kateterizacija desnog srca sa invazivnom hemodinamskom studijom (preporučuje se samo za najteže oblike HF) ^(23, 86).

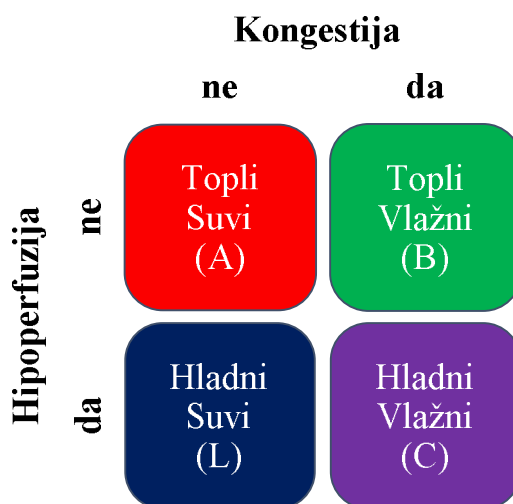
U svakodnevnoj kliničkoj praksi, hemodinamski profil pacijenata sa težim oblicima HF se može odrediti relativno jednostavnom metodom (2 minuta), kraj postelje pacijenta (Tabela 3).

Tabela 3. - Procena hemodinamskog profila pacijenata sa odmaklom HF

Hipoperfuzija (nizak CO)	Kongestija (povišeni pritisci punjenja)
Niska amplitusa pulsa*	Ortopneja
Pulsus alternans	Povišen jugularni venski pritisak
Hladna stopala i šake	Galopni ritam S3
Pospanost	Edemi
Hipotenzija zbog ACE inhibitora	Ascit
Hiponatremija	Kasno inspirijumsko pucketanje
Pogoršanje renalne funkcije	Hepato-jugularni refluks
*(sTA - dTA) : sTA < 25%; (CO < 2.2 L/min)	

Na osnovu dominantne patofiziologije, pacijenti u odmaklim i terminalnim stadijumima HF se mogu svrstati u jedan, od četiri hemodinamska profila (A, B, L, C), koji se znatno razlikuju u strategijama lečenja^(23, 86) (Grafikon 5).

Grafikon 5. - Klasifikacija hemodinamskih profila pacijenata sa odmaklom HF



I-4.2. Potvrda postojanja i procena težine IHD

Shodno preporukama (klasa I) vodećih udruženja (ESC, AHA-ACC, HFSA), kod svih pacijenata sa dijagnostikovanom HF, bez obzira na vrednosti LV-EF, potrebno je utvrditi i proceniti postojanje faktora rizika za IHD (nivo A). Kod onih, kod kojih postoji klinička sumnja da se radi o ICM, potrebno je individualno prilagoditi dalje pretrage, u skladu sa komorbiditetom i spremnošću pacijenta da se podvrgne nekoj od revaskularizacionih ili drugih hirurških procedura (nivo C).

- Za pacijente sa HF i simptomima sugestivnim na anginu pectoris, preporučuje se kateterizacija srca sa selektivnom koronarnom angiografijom (klasa I, nivo B);
- Kod pacijenata sa inicijalno dijagnostikovanom HF i poznatom IHD, za svako pogoršanje simptoma HF bez jasnog uzroka, preporučuju se stress ECHO i/ili koronarna angiografija, radi uvida u postojanje ishemije i težinu IHD (klasa I, nivo C);
- Kod pacijenata sa inicijalno dijagnostikovanom HF, bez angine pectoris i poznate IHD, ali sa visokim rizikom za IHD, preporučuju se stress ECHO i/ili koronarna angiografija, radi uvida u postojanje ishemije i težinu IHD (klasa I, nivo C);
- Kod pacijenata sa inicijalno dijagnostikovanom HF, bez angine pectoris i poznate IHD, ali sa malim rizikom za IHD, treba razmotriti stress ECHO ispitivanje (klasa IIa, nivo C), a može se razmotriti i koronarna angiografija, radi uvida u postojanje ishemije i težinu IHD (klasa Iib, nivo C).

U cilju procene inducibilnosti ishemije i vijabilnosti miokarda, trebalo bi uraditi neki od sledećih vizualizacionih testova (klasa IIa, nivo B):

- Stres ECHO test sa fizičkim ili farmakološkim opterećenjem;
- SPECT test sa fizičkim ili farmakološkim opterećenjem;
- MRI srca;
- PET scan.

Za procenu težine IHD najčešće se koristi klasifikacija Kanadskog kardiovaskularnog udruženja (CCS - eng. Canadian Cardiovascular Society), bazirana na anamnestički dobijenim podacima. **(Tabela 4):**

Tabela 4. - CCS klasifikacija težine IHD

CCS	Karakteristike (na osnovu težine simptoma)
I	Uobičajena fizička aktivnost ne izaziva bol (šetnja, penjanje uz stepenice).
II	Uobičajena aktivnost dovodi do bola (šetnja ili penjanje uz stepenice, hod uzbrdo, bol posle obroka, na hladnoću, vetar, zbog emocionalnih stresova).
III	Blaga fizička aktivnost dovodi do bola (šetnja po ravnom, penjanje uz stepenice).
IV	Nemogućnost da se izvrši bilo koja fizička aktivnost bez bola (bolovi mogu biti prisutni i u miru).

Pacijenti sa ICM mogu klinički da se prezentuju dominacijom simptomima HF ili IHD. Upravo ova činjenica čini dijagnostiku ICM delikatnom i zahteva visok stepen pozornosti i sposobnost tumačenja često nedovoljno tipične kliničke slike. Prognoza pacijenata sa ICM i kliničkom dominacijom sindroma HF je znatno lošija.

I-4.3. Neinvazivne metode u dijagnostici ICM

Neinvazivne dijagnostičke metode koje se najčešće koriste u evaluaciji pacijenata sa ICM, služe za simultanu kvalitativnu potvrdu i kvantitativnu procenu parametara HF i IHD. Bez obzira na to, što su ove metode danas dovedene skoro do tehnološkog savršenstva, ni jedna od njih ne poseduje karakteristike idealne dijagnostičke metode, sa 100% - nom senzitivnošću i specifičnošću. Upravo zbog toga, multimodalni pristup u dijagnostici ICM se, u brojnim studijama, apostrofira kao najbolji način da se prevaziđu manjkavosti pojedinačnih metoda i da se pribave najtačniji podaci, od kojih zavisi izbor modaliteta lečenja^(15, 34, 55, 87-89). Nažalost, to nije uvek lako realizovati u realnoj kliničkoj praksi.

Od neinvazivnih metoda za dijagnostiku ICM, najčešće se koriste:

1. Elektrokardiografija (EKG) i ambulatorni EKG (AEKG)
2. Rendgen dijagnostika
3. Testovi fizičkim opterećenjem - sa ili bez analize respiratornih gasova
4. ECHO - transtorakalni (TT), transezofagusni (TE), stres ECHO (SECHO)
5. Kompjuterizovana tomografija (CT) i multidetektorska CT (MDCT)
6. Jednofotonska pozitron emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT)
7. Magnetno rezonantna vizualizaciona dijagnostika (MRI)
8. Pozitron emisiona tomografija (PET)

I-4.3.1. Elektrokardiografija - (EKG) i ambulatorna EKG

Široka dostupnost, lakoća izvođenja i relativna lakoća interpretacije, čine ovu metodu prvim korakom u dijagnostici ICM. Od EKG znakova, naročitu pažnju treba obratiti na: promene ST-T segmenta, prisustvo patoloških Q zubaca, poremećaje ritma i provođenja, hipertrofiju LV. EKG u miru (ili čak u fazi bola) kod 50% osoba sa IHD može da bude neupadljiv.

Ambulatorni EKG (24 - 48h Holter Monitoring) je koristan u detekciji disritmija u sklopu IHD i za otkrivanje postojanja SMI (naročito kod osoba koje ne mogu da rade testove opterećenja). Suveren je za potvrdu vazospastične (Prinzmetal) angine^(34, 55).

I-4.3.2. Rendgen dijagnostika

Kod pacijenata sa ICM, a naročito ako kao komorbiditet postoji bolest pluća, teleradiografija srca i pluća (iz dva pravca) se smatra korisnom metodom, pre svega, zbog mogućnosti uvida u konturu i veličinu srčane siluete (kardio - torakalni indeks), kao i zbog otkrivanja eventualnih pleuralnih izliva ili drugih patoloških promena na plućima^(34,55).

I-4.3.3. Testovi fizičkim opterećenjem bez ili sa analizom respiratornih gasova

Kontrolisano fizičko opterećenje (ergobicikl ili treadmill staza) može da isprovocira miokardnu ishemiju, kod postojanja luminalne stenozе koronarne arterije $\geq 70\%$ (dijametarsko suženje $\geq 50\%$). Kod testova za dijagnostiku IHD, neophodno je 24 - 48h pre testa isključiti iz terapije β -blokatore, Ca-antagoniste, nitrata i digoksin, dok se kod evaluacionih (prognostičkih) testova, aktuelna terapija ne isključje. Inkrementno povećanje fizičkog opterećenja se radi po standardizovanim protokolima (e.g. Bruce), do postizanja submaksimalne (85% maksimalne) ili maksimalne frekvencije za dati uzrast, pol i telesnu masu (orijentaciono: 200 - godine starosti). Što je proizvod frekvence i sTA veći, validnost testa je pouzdanija. Pojava tipičnih anginoznih bolova ili ST depresije ≥ 2 mm u najmanje 3 uzastopna QRS kompleksa, tokom testa ili u fazi oporavka, sa velikom verovatnoćom ukazuje na ozbiljnu IHD. Na osnovu EKG promena i/ili Duke skora, pacijenti se svrstavaju u grupe sa malim, srednjim ili visokim rizikom za IHD. Loše strane testa su brojne apsolutne i relativne kontraindikacije, od kojih se mnoge sreću kod pacijenata sa ICM (e.g. NSAP, disritmije, nekontrolisana hipertenzija, HF, aortna stenozа, opstruktivna bolest pluća i dr-)^(34,55).

Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem (ergospirometrija) kontinuirano prati razmenu gasova i procenjuje potrošnju O₂ (kardiovaskularna rezerva), zajedno sa eliminacijom CO₂ i promenom ventilatornih parametara i rezerve disanja (pulmonalna rezerva). Usavršavanje aparature i protokola testiranja (e.g. Ramp test sa sporim inkrementnim opterećenjem) učinio je ovu metodu pogodnom i za pacijente sa ICM, čak i u odmaklim stadijumima bolesti. Ergospirometrija je postala važan deo protokola za donošenje odluke o HTx i MCS terapiji. Od mnogobrojnih parametara, koji se mogu dobiti ovim testiranjem, smanjena vršna potrošnja O₂ (pVO₂ < 14 mL/kg/min), se pokazala najboljim prediktorom loše prognoze kod pacijenata sa HF i predstavlja jednu od varijabli koja ukazuje na potrebu za MCS i/ili HTx⁽⁹⁰⁾.

I-4.3.4. Ehokardiografska (ECHO) dijagnostika u miru i opterećenju

Zahvaljujući tehnološkom napretku, ECHO je još uvek, u mnogim zemljama, zlatni standard za procenu različitih morfoloških i funkcionalnih parametara srca^(89, 91). U dijagnostici ICM se rutinski koristi standardni TT-ECHO, a retko (uglavnom intraoperativno) i TE-ECHO. Za dijagnostiku PVR i otkrivanje vijabilnog (hiberniranog) miokarda, standardni TT-ECHO se dopunjuje testom farmakološkog opterećenja (dobutamin).

Kod pacijenata sa ICM, u različitim fazama PVR, dolazi do promene veličine, oblika i orijentacije mišićnih vlakana LV (**Poglavlje I-3**). Preoperativnom ECHO studijom bi trebalo utvrditi postojanje jednog, od dva osnovna tipa LV dilatacije:^(15, 16, 87-89, 91, 92)

- ***Lokalozovana (aneurizmatska) dilatacija LV*** - se najčešće (> 85% slučajeva) nalazi u perfuzionoj zoni LAD (prednji zid i septum) i karakteriše se postojanjem jasno demarkirane zone prema okolnom, zdravom miokardu (tranzitorna zona - vrat aneurizme). Pacijenti sa ovom formom LV dilatacije mogu da imaju očuvanu ili (čeće) blago narušenu sistolnu funkciju LV (LV-EF). Zahvaljujući napretku u tretmanu ACS i ranim reperfuzionim strategijama, danas su ovi oblici PVR ređi.
- ***Difuzna (globalna) dilatacija LV*** - se danas mnogo češće sreće i predstavlja tipični patomorfološki supstrat odmaklog PVR, koji se obično razvija nakon delimično uspešne (zakasnele ili nekompletne) primarne reperfuzije MI u zoni LAD. Pored globalnog uvećanja LV (posledica PVR), kod ove forme dilatacije je $\geq 35\%$ površine LV asinergično u odnosu na ostale (bazalne) delove miokarda (posledica MI). Ovi pacijenti su, u određenoj fazi ICM, idealni kandidati za jednu od netransplantacionih hirurških intervencija (e.g. SVR), jer u prirodnom toku, razvojem odmaklih i terminalnih oblika HF, jedina terapija koja ostaje na raspolaganju je MCP i/ili HTx.

TT-ECHO studija (M-mod, 2D-mod, Doppler), kod svih pacijenata sa ICM i PVR, obuhvata brojne i specifične strukturne i funkcionalne pretrage, u cilju optimalne selekcije kandidata za eventualno hirurško (SVR) lečenje, i to:

- ***Procenu strukturnih i funkcionalnih parametara LV:***
 - Dimezije i zapremine leve komore:
 - *Dijametar LV na kraju dijastole (LV-EDD);*

- *Dijametar LV na kraju sistole (LV-ESD);*
 - *Volumen LV na kraju dijastole (LV-EDV);*
 - *Volumen LV na kraju sistole (LV-ESV);*
 - *Indeksirani volumeni (LV-EDVI, LV-ESVI).*
- Geometrija leve komore:
 - *Indeks sferičnosti LV (LV-SI);*
 - *Indeks apikalne sferičnosti LV (LV-ASI).*
- Sistolna funkcija leve komore:
 - *Ejekciona frakcija LV (LV-EF) - Bi-plane metoda po Simpsonu;*
 - *Udarni i minutni volumen LV (LV-SV, LV-CO);*
 - *dP/dT - kontraktilnost LV:*
 - *Normalna >1200 mmHg / sec;*
 - *Umereno snižena 1000 - 1200 mmHg / sec;*
 - *Teško narušena < 1000 mmHg / sec.*
- Dijastolna funkcija LV
 - *Transmitralni obrazac dijastolnog punjenja (E/A);*
 - *Dijametri leve pretkomore u dijastoli i sistoli (LA-DD, LA-SD).*
- Vijabilnost miokarda i asinergija u zoni LAD perfuzije;
 - *Indeks pokretljivosti zidova LV (WMSI – 17 segmentni model)*
 - *Normokinezija - 1;*
 - *Hipokinezija - 2;*
 - *Akinezija - 3;*
 - *Diskinezija - 4.*
- Prisustvo intrakavitarnе tromboze, kalcifikacija i drugih strukturnih anomalija.
- ***Procenu funkcije mitralnog valvularnog aparata:***
 - Funkcionalna mitralna regurgitacija (MR) - semikvantitativno
 - Mehanizam MR (klasifikacija po Carpentier-u)
 - Tip I - Normalna pokretljivost listića (anularna dilatacija)
 - Tip II - Ekscesivna pokretljivost listića (prolaps)
 - Tip III - Ograničena pokretljivost listića
 - IIIa - Prilikom otvaranja (dijastola)

- IIIb - Prilikom zatvaranja (sistola)
- **Procenu funkcionalnih parametara RV:**
 - Amplituda pokreta trikuspidnog anulusa tokom sistole (TAPSE);
 - Sistolni pritisak u pulmonalnoj arteriji (PAPs).

Farmakološkim opterećenjem miokarda intravenskom primenom dobutamina, uz simultanu TT-ECHO vizualizaciju, mogu se detektovati inicijalno asinergični segmenti sa očuvanom vijabilnošću (hibernirani miokard). Pобољшanje kontraktilnosti (povećanje debljine zida u sistoli > 50%) tokom SECHO pregleda, ukazuje postojanje vijabilnog miokarda. Podaci o vijabilnosti su esencijalni, ne samo za planiranje strategije operativnog lečenja, već i za prognozu pacijenata sa ICM^(34, 55, 89, 91, 92).

I-4.3.5. Kompjuterizovana tomografija (CT) i multidetektorska CT (MDCT)

Visoka rezolucija, brzina akvizicije, sinhronizacija sa srčanim ciklusom, mogućnost izdvajanja arterijske od venske faze intravenski aplikovanog kontrastnog sredstva - savremene CT zapise (spiralni CT i MDCT) pretvara u kontinuirani zapreminski sken, iz koga se mogu dobiti 3D rekonstrukcije u bilo kojoj ravni. U dijagnostici ICM, zbog velikog radijacionog fona, CT metode se retko koriste. Obično se koristi MDCT za neinvazivnu procenu stanja koronarne cirkulacije. Ovaj test ima visoku negativnu prediktivnu vrednost, tako da se njime može jedino pouzdano isključiti postojanje značajne koronarne bolesti. U slučaju da MDCT angiografija ukaže na postojanje okluzivne bolesti koronarnih arterija, ovom metodom se ne može pouzdano proceniti hemodinamski značaj postojeće stenozе^(15, 16, 34, 55, 87, 88).

I-4.3.6. Jednofotonska pozitron emisija kompjuterizovana tomografija (SPECT)

Gated SPECT (eng. Single Photon Emission Computed Tomography) sa gama emitujućim, Tehnecijum (^{99m}Tc) sestamibi radionuklidnim obeleživačem, uz korišćenje nitroglicerina, predstavlja jednu od metoda izbora u proceni vijabilnosti miokarda posle preležanog MI. Procena vijabilnosti miokarda u miru i nakon davanja nitroglicerina (bezbednija alternativa farmakološkoj provokaciji adenozinom ili dobutaminom, odnosno ergometrijskoj provokaciji), uz pomoć savremenih software-a za akviziciju i naknadnu obradu podataka, omogućuje preciznu kvantifikaciju i vizuelnu 3D prezentaciju miokardnih zona sa različitim kvalitetom perfuzije i različitim poremećajima sinergije. Određivanjem i upoređivanjem ukupnog skora perfuzije u miru (SRS - eng. summed rest score) i ukupnog skora perfuzije pod opterećenjem (SSS

- eng. summed stress score summed stress score), moguće je napraviti razliku između reverzibilne (ošamućen i hiberniran miokard) i ireverzibilne hipoperfuzije (ožiljak od MI). Što je ukupni diferencijalni skor (SDS - summed difference score) perfuzije u opterećenju i perfuzije u miru veći, vijabilnost miokarda je izvesnija. Visoke vrednosti SRS ukazuju na značajno prisustvo infarciranog tkiva, dok visoke vrednosti SSS ukazuju na lošu perfuziju koja može da bude posledica reverzibilnog ili ireverzibilnog oštećenja miokarda. Vrednosti SDS su isključivo mera reverzibilne hipoperfuzije. Ma da još uvek ne postoji konsenzus oko prognostičke vrednosti različitih parametara kvantitativne SPECT perfuzione analize, smatra se da su vrednosti SRS i SSS < 4 normalne i da ukazuju na mali rizik (< 2% godišnje) za kardijalni mortalitet i nefatalne MI. Porastom vrednosti ovih parametara, raste i rizik od neželjenih kardijalnih događaja. Pod visokim rizikom (5.2 % godišnje) su pacijenti sa SRS ili SSS vrednostima ≥ 9 . Usavršavanjem software-a, ove procene će biti preciznije i manje podložne subjektivnoj komponenti kvantifikacije⁽⁹³⁾.

SPECT uz sinhronizaciju sa srčanim ciklusom (EKG), omogućuje i pouzdanu procenu funkcionalnih parametara LV (LV-EF, volumetrijski parametri, zadebljanje zida) u miru i nakon provokacije. Razlika LV-EF pre i posle opterećenja > 5%, ukazuje na postojanje ishemije, koja je najčešće tranzitorna (ošamućeni miokard), ako se procenjuje u ranom oporavku^(15, 16, 34, 55, 87, 88, 93).

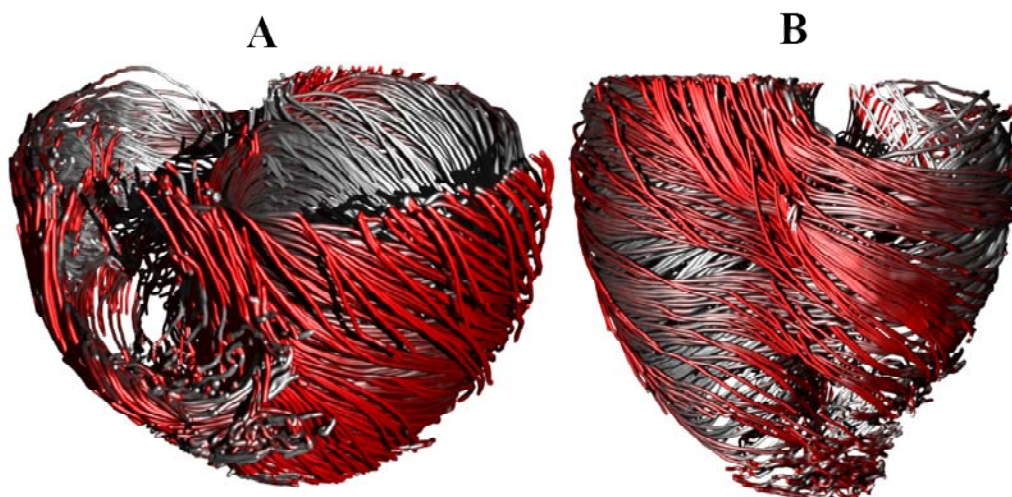
I-4.3.7. Magnetno rezantna vizualizaciona dijagnostika (MRI)

MRI dijagnostika je u većini razvijenih centara preuzela primat ECHO-u dijagnostici strukturnih i funkcionalnih parametara srca. Visoka rezolutivnost ove metode, uz napredak u obradi dobijenih podataka, sinhronizaciji sa srčanim ciklusom i primeni kontrasta na bazi Gadolinijuma, sve više pretenduje da postane i pouzdana neinvazivna metoda za evaluaciju koronarne cirkulacije. Elektromagnetno markiranje (eng. tagging) i preciznost u određivanju endokardnih i epikardnih kontura, učinila je MRI trenutno najpouzdanijom metodom za volumetrijske analize LV, procenu miokardne mase i regionalne kontraktilnosti zidova LV. Naročito je korisna kod pacijenata kod kojih je zbog lošeg ECHO prozora ova dijagnostika nepouzdana.

Iako je lišena rizika od kumulativnog efekta ekspozicije visokim dozama jonizujućeg zračenja, MRI je limitirana činjenicom da nije indikovana kod pacijenata sa feromagnetnim implantatima. Novija saznanja o potencijalno opasnim sistemskim i

kutanim nefrogenim sklerozama, izazvanim MRI kontrastima na bazi Gadolinijuma, izjednačavaju potencijalnu štetnost ove metode, sa nefrotoksičnim efektima jodnih kontrasta (CT, Angiografija). MRI je kontraindikovana i kod pacijenata sa srčanim aritmijama i sniženom glomerularnom filtracijom ($GFR < 30 \text{ mL / min / m}^2$) (15, 16, 34, 55, 87, 88).

MRI ima značajno mesto u konceptu razvoja SVR, a pre svega u potvrdi kompleksne arhitekture komornih miokardnih vlakana, na koju je, primenom standardne metode disekcije miokarda, ukazivao Torrent-Guasp (Slika 1). Praćenjem difuzije vodonikovih jona, korišćenjem tehnologije difuziono-tenzorne magnetno rezonantne vizualizacije (DT-MRI), danas je moguće digitalno rekonstruisati raspored miokardnih vlakana u 3D prostoru (traktografija) na intaktnom srcu (“digitalna histologija”) (94, 95).



Slika 1. - Arhitektura komornog miokarda prikazana DT-MRI. **A** – Anteriorna projekcija; **B** - Posteriorna projekcija. (UC Berkeley - Damien Rohmer, Arkadiusz Sitek)⁽²⁵⁸⁾

Brojni centri, inspirisani Torrent-Guasp-ovom koncepcijom, doveli su DT-MRI tehnologiju do neslućenih granica. Kalifornijski institut za tehnologiju (CalTech) privodi kraju izradu programa za individualizaciju DT-MRI nalaza, koja bi omogućila predikciju efekata davanja lekova ili planiranja optimalne hirurške intervencije, u svetlu uticaja na strukturu i funkciju LV⁽⁹⁴⁾.

I-4.3.8. Pozitron emisiona tomografija (PET)

Modus operandi ove vizualizacione metode jeste otkrivanje gama zračenja, koje emituje radioaktivni obeleživač (eng. tracer), inkorporiran u biološki aktivni molekul (FDG - fluoro-deoksi-glukoza) i tako unet u organizam. Kombinovanjem PET skena sa CT ili MRI, dobijaju se visokorezolutivni 3D snimci, sa konturom ciljnog organa i detekcijom metaboličke aktivnosti radioaktivnog obeleživača unutar njega. Kako je intenzitet metabolizma glukoze u srcu veoma intenzivan, ova metoda je izuzetno korisna u detekciji miokardne vijabilnosti u miru i opterećenju. PET omogućava da se kvantifikuju metabolički procesi u kardiomiocitima, aktivnost receptora i koronarni protok. Dostupnost, cena, visok i relativno dugotrajan nivo ozračenosti pacijenata, samo su neki od razloga zbog kojih se ova metoda koristi samo u visoko razvijenim centrima ^(15, 16, 34, 55, 87, 88).

I-4.4. Invazivne metode u dijagnostici ICM

Opšte prihvaćeno načelo o primeni invazivne dijagnostike ICM, definisano i u vodećim preporukama (klasa I, nivo C), jeste da ovu vrstu pretraga ne treba raditi kod pacijenata koji ne prihvataju eventualnu revaskularizaciju miokarda i/ili drugu vrstu operativnog lečenja ICM, bez obzira na rezultate prethodnih neinvazivnih testova^(15-17, 87, 88).

Najčešće korišćena invazivna dijagnostička metoda kod pacijenata sa ICM je kateterizacija srca.

I-4.4.1. Kateterizacija srca

Značajan napredak u tehnologiji ove, relativno mlade dijagnostičke i terapijske procedure, doveo je do toga da, u sklopu kateterizacije srca, mogu da se rade brojne dopunski dijagnostički postupci (selektivna koronarografija, ventrikulografija, merenja pritisaka i saturacije, procene značajnosti suženja koronarnih arterija, ispitivanje morfologije i biologije aterosklerotskog plaka, farmakološki testovi koronarne cirkulacije), kao i neke terapijske procedure (balon dilatacija, implantacija stentova, aspiracija tromba, rotaciona ablacija opstruktivnog ateroma). Za pacijente sa ICM, od najvećeg značaja su kateterizacija srca sa selektivnom koronarnom angiografijom i ventrikulografijom LV.

Vodeće preporuke su jasno definisale indikaciona područja za primenu ove metode^(15-17, 34, 55, 87, 88). Shodno klasama I i IIa (nivoi A - C), ovih preporuka, kateterizacija srca sa selektivnom koronarnom angiografijom je indikovana:

- Kod pacijenata sa akutnom HF (akutni plućni edem i kardiogeni šok);
- Kod pacijenata sa ACS;
- Kod pacijenata sa koji su preživeli srčani zastoj;
- Kod pacijenata sa HF i IHD;
- Kod pacijenata sa IHD koji su kandidati za revaskularizaciju miokarda (utvrđeno postojanje vijabilnog miokarda);
- Kod pacijenata sa valvularnim manama kod kojih se planira kardiohirurška intervencija, da bi se isključile lezije na koronarnim arterijama.

Ako su rezultati neinvazivnih testova (testovi fizičkim i/ili farmakološkim opterećenjem) bili nedovoljno konkluzivni, u pogledu hemodinamske značajnosti stenoze koronarnih arterija (ili ako je njihova primena kontraindikovana), a ni standardna koronarna angiografija (luminografija) ne daje dovoljno precizne podatke o

hemodinamskom značaju uočene stenozе, zlatni standard predstavlja test frakcione rezerve protoka (FFR - eng. fractional flow reserve) nakon stimulacije protoka adozinom (ili papaverinom). Vrednosti ovog FFR testa ≥ 0.8 , ukazuju na to da testirana stenoza ne dovodi značajne distalne hipoperfuzije miokarda. Manje skup ali i manje osetljiv neinvazivni analog FFR testa je test koronarne rezerve protoka (CFR - eng. coronary flow reserve), koji je moguće raditi samo za LAD i RCA arterije (pod uslovom da je ECHO prozor i anatomija suda pogodna). Vrednosti CFR testa ≥ 2 imaju negativnu prognostičku vrednost, koju treba tumačiti u kontekstu stanja mikrocirkulacije i opšteg hemodinamskog stanja prilikom testiranja^(15-17, 34, 55, 87, 88).

Hemodinamski značajnom stenozom koronarne arterije, smatra se stenoza koja sužava 50% dijametra, odnosno 75% površine krvnog suda. Hemodinamski značaj je utoliko veći, ukoliko se ovakva promena nalazi proksimalnije na koronarnom stablu, naročito leve koronarne arterije (LCA - eng. left coronary artery).

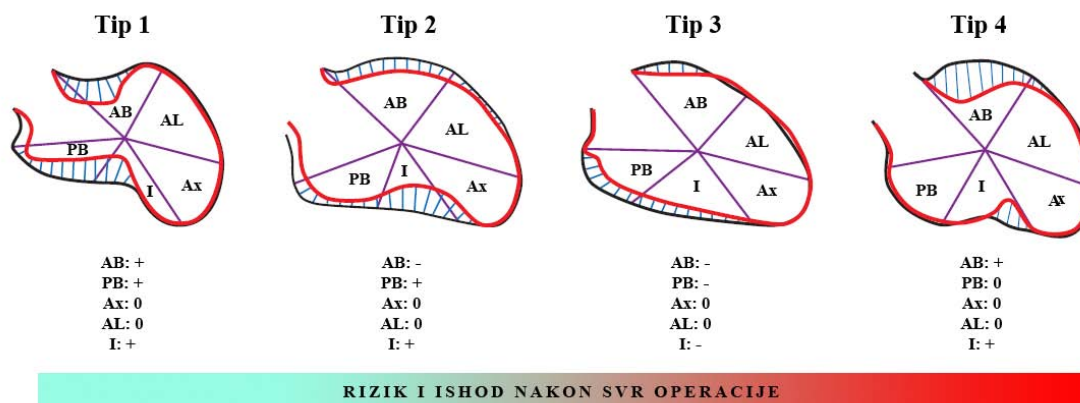
Angiološke studije su odavno utvrdile da stepen suženja koronarnog suda nije jedini parameter koji nosi sa sobom rizik za nastanak ACS. Skoro 70% slučajeva ACS nastaje komplikacijom plaka koji inicijalno nije spadao u kategoriju hemodinamski značajne stenozе^(84, 85). Primenom intravaskularnog ultrazvuka (IVUS) a u novije vreme i optičko koherentne tomografije (OCT), moguće je ne samo precizno oceniti stepen suženja koje prouzrokuje plak, već steći i veoma jasan uvid u morfologiju samog plaka, odnosno, predvideti stepen njegove vulnerabilnosti i rizika od nastanka ACS^(15-17, 34, 55, 87, 88).

Leva ventrikulografija, u sklopu kateterizacije srca, danas je u mnogome izgubila svoj značaj, jer brojne neinvazivne procedure omogućavaju podjednako dobru, ako ne i bolju, procenu morfoloških i funkcionalnih parametara LV.

Kvantifikacijom nalaza leve ventrikulografije, pored kinetike zida LV, moguće je izračunati LV-EF, uraditi volumetrijsku procenu LV, izračunati brzinu ejekcije (dP/dt), utvrditi prisustvo i proceniti težinu MR. Ova metoda se može koristiti i za dobijanje krive odnosa pritiska i volumena (PVC - eng. pressure volume curve) u LV, tokom srčanog ciklusa. Metoda PVC još uvek predstavlja najpouzdaniji način za hemodinamsku procenu LV, koji se, zbog svoje invazivnosti, danas reko radi.

U kontekstu strategije SVR, grupa iz DiDonato bolnice u Milanu⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾, razvila je koncept ventrikulografske analize siluete postinfaktno remodelovane LV na kraju dijastole (**Slika 2**). Različiti tipovi LV silueta, formirani su na osnovu distribucije

vijabilnih i nevijabilnih delova LV. Analizom ishoda SVR kod različiti tipova LV silueta, omogućena je preciznija stratifikacija rizika od ove procedure.



Slika 2. - Siluete postinfarktno remodelovane LV i rizik od SVR procedure. AB – anetrobazalni segment; AL - Anterolateralni segment; Ax - Apikalni segment; I - Inferiorni segment; PB - Posterobazalni segment. Crvena linija - endokardne konture LV na kraju sistole. Plave linije - segmenti sa očuvanom (+) ili delimično očuvanom (-) kontraktilnošću. Modifikovano prema referencama⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾.

Od ostalih kateterizacionih, invazivnih dijagnostičkih metoda, treba pomenuti farmakološke testove koronarne cirkulacije (acetilholinski i ergonovinski), koji se danas izuzetno reko rade, jer postoje alternativne, preciznije metode. Kateterizacija desnog srca, u cilju kompletnog, invazivnog, kardiopulmonalnog hemodinamskog mionitoringa, rezervisana je za pacijente sa odmaklim i terminalnim oblicima ICM, koji su kandidati za MCP i/ili HTx.

I-5. TERAPIJA ISHEMIJSKE KARDIOMIOPATIJE

Terapija ICM mora da spreči nepovoljan prirodni tok ovog oboljenja, koji pacijente izlaže velikom riziku od progresije HF, nastanka novih ACS i iznenadne srčane smrti. Smanjenje mortaliteta i hospitalizacija, uz ublažavanje tegoba i poboljšanje kvaliteta života, čine osnovne ciljeve lečenja ICM. Poznavanje patofiziologije i posledica PVR, od ključnog je značaja za pravilan odabir modaliteta lečenja.

I-5.1. Medikamentozno lečenje ICM

Brojne ranomizirane kontrolisane studije (RCT - eng. randomized controlled trials) su prethodile preporukama za farmakološko lečenje ICM. Shodno svim aktuelnim preporukama, zlatni standard u inijalnoj medikamentoznoj terapiji ICM predstavlja primena neurohumoralnih antagonista. U odsustvu kontaindikacija i komplikacija, treba se striktno pridržavati doza preporučenih na osnovu RCT (**Tabela 5**). Lekovi za koje je nedvosmisleno utvrđeno (klasa I, nivo A) da smanjuju mortalitet i hospitalizacije kod pacijenata sa ICM su ^(15-17, 34, 55, 87, 88):

- Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI) - preporučuju se zajedno sa BB kod pacijenata sa LV-EF $\leq 40\%$. ACEI treba koristiti kod bolesnika sa očuvanom bubrežnom funkcijom ($Cr \leq 221 \mu\text{mol/L}$ ili $eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) i normalnim nivoom kalijuma. Ovi lekovi mogu da uzrokuju pogoršanje bubrežne funkcije, hiperkalijemiju, simptomatsku hipotenziju, kašalj i retko angioedem.
- Blokatori β -adrenergičkih receptora (BB) - preporučuju se zajedno sa ACEI kod pacijenata sa LV-EF $\leq 40\%$. Selektivni β_1 blokatori sa vazodilatatornim efektom su se pokazali najboljim izborom u mnogim studijama. Doze kod stabilnih pacijenata treba povećavati postepeno, do granice maksimalne podnošljivosti ili pune blokade, sa srčanom frekvencom 55 - 60 u minuti. Kod pacijenata sa pogoršanjem simptoma HF, mogu se privremeno smanjiti ili ukinuti, do stabilizacije.
- Antagonisti aldosteronskih receptora (AAR) - preporučuju se zajedno sa ACEI i BB kod pacijenata sa LV-EF $\leq 35\%$ (naročito nakon skorašnjeg MI). AAR treba

davati pacijentima sa očuvanom bubrežnom funkcijom i normokalemijom, zbog tendencije zadžavanja ovog elektrolita.

- Blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) - preporučuju se u svim slučajevima kad postoji nepodnošenje ACEI, a kao treći lek, kod pacijenata sa LV-EF \leq 40%, koji pored ACEI i BB imaju simptome HF. Novije studije ukazuju da je, u takvim situacijama, umesto ARB bolje davati AAR (eplerenon).

Ostali lekovi, koji se inače koriste u terapiji ICM, ili nemaju identičan nivo preporuka, ili nisu ispitivani u RCT. U ovu grupu lekova spadaju ^(15-17, 34, 55, 87, 88):

- Diuretici Henle-ove petlje (DHP) i tijazidni diuretici (TD) - preporučuju se (klasa I, novo B) kod svih pacijenata sa simptomima i znacima kongestije, nezavisno od LV-EF (**Tabela 5**). DHP deluju brže a TD u dužem vremenskom periodu. Obe grupe diuretika ne štede kalijum, te zahtevaju praćenje nivoa i eventualnu nadoknadu ovog elektrolita. Redovno praćenje telesne mase pacijenata je korisno, da bi se prevenirao ekscesivan gubitak tečnosti.
- Antiagregaciona terapija (AAT) - se preporučuje kod svih pacijenata sa ICM (klasa I, nivo A). Aspirin (75 - 325 mg/24h) je, u odsustvu kontraindikacija, obavezni sastavni deo terapije, uprkos kontradiktornim saopštenjima o potencijalnom smanjenju učinka ACEI⁽⁹⁹⁾. Klopidogrel (300 mg a nakon toga 75 mg/24h) se preporučuje uz aspirin kod pacijenata sa NSTEMI (jedan mesec do godinu dana) koji su u ACS lečeni medikamentozno (klasa I, nivo B).
- Antikoagulantna terapija (AKT) - se preporučuje (klasa I, nivo A) kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom ili flaterom, kao i kod pacijenata verifikovanim intrakavitarnim trombom u LV.
- Amiodaron (AM) - se preporučuje kao lek izbora u terapiji supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija kod pacijenata sa ICM (klasa I, nivo A), pod uslovom, da su prethodno optimalizovane doze standardnih lekova (ACEI, BB, AAR) i korigovani precipitirajući faktori za nastanak aritmija.
- Nitrati (NT) - treba ih razmotriti (klasa IIa, nivo B), uz ostale lekove, kod pacijenata sa ICM koji imaju anginozne tegobe. Kombinacija hidralazina i izosorbid di-nitrata (H-ISDN) se može razmotriti kao terapijska opcija (klasa IIb, nivo B) za pacijente sa ICM i LV-EF \leq 45%, kao zamena za ACEI u slučaju

intolerancije ovog leka, ili, kao dodatak uz terapiju ACEI, BB, AAR kod pacijenata sa LV-EF \leq 35%.

- Statini (STAT) - se mogu davati pacijentima sa simptomatskom ICM (klasa IIb, nivo B), ali nije utvrđen benefit u pogledu preživljavanja.
- Digitalis (DIG) - se može razmotriti kao opcija za tretman atrijalne fibrilacije ili flatera kod pacijenata sa simptomatskom ICM (klasa IIb, nivo B). Takođe, može se razmotriti kod pacijenata sa ICM i LV-EF \leq 45%, kao zamena za BB u slučaju postojanja kontraindikacije, uz ACEI i AAR, ili, kao dodatni lek, pored ACEI, BB, AAR, za pacijente sa ICM i LV-EF \leq 45% koji imaju perzistentne simptome sećane slabosti (klasa IIb, nivo B).

U grupu lekova sa kojima treba biti veoma obazriv kod pacijenata sa ICM, spadaju^(15-17, 34, 55, 87, 88).

- Kalcijumski antagonisti (CA) - (diltiazem i nifedipin) ne bi trebalo da se koriste (klasa III, nivo B) kod pacijenata sa ICM i LV-EF \leq 45%. Izuzetak su lekovi novije generacije (amlodipin, felodipin), koji mogu da se koriste u terapiji hipertenzije, kod ove grupe pacijenata, ukoliko postoji intolerancija na BB i NT (klasa IIb, nivo B).
- Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i inhibitori ciklooksigenaze 2 (Cox2-I) - kod pacijenata sa simptomatskom ICM mogu da dovedu do smanjenja bubrežne funkcije, zadržavanja vode i natrijuma i pogoršanja HF.

Tabela 5. - Doziranje neurohumoralnih antagonista i direktika na osnovu RCT.

NEUROHUMORALNI ANTAGONISTI				
<i>Lek</i>	<i>Početna doza (mg)</i>		<i>Ciljna doza (mg)</i>	
Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI)				
Kaptopril ^a	6.25 (3x1)		50-100 (2x1)	
Enalapril	2.5 (2x1)		10-20 (2x1)	
Lizinopril ^b	2.5-5.0 (1x1)		20-30 (1x1)	
Ramipril	2.5 (1x1)		5 (2x1)	
Trandolapril ^a	0.5 (1x1)		4 (1x1)	
Adrenergički β-blokatori (BB)				
Bisoprolol	1.25 (1x1)		10 (1x1)	
Karvedilol	3.125 (2x1)		25-50 (2x1)	
Metoprolol sukcinat	15.5/25 (1x1)		200 (1x1)	
Nebivolol ^c	1.25 (1x1)		10 (1x1)	
Blokatori angiotenzinskih receptora (ARB)				
Candesartan	4 ili 8 (1x1)		32 (1x1)	
Valsartan	40 (2x1)		160 (2x1)	
Losartan ^{b,c}	50 (1x1)		150 (1x1)	
Antagonisti aldosteronskih receptora (AAR)				
Eplerenone	25 (1x1)		50 (1x1)	
Spirolacton	25 (1x1)		25-50 (1x1)	
DIURETICI				
<i>Lek</i>	<i>Početna doza (mg)</i>		<i>Dnevna doza (mg)</i>	
Diuretici Henle-ove petlje (DHP)^d				
Furosemid	20-40		40-240	
Bumetanide	0.5-1.0		1-5	
Torasemide	5-10		10-20	
Tiazidni diuretici (TD)^e				
Bendroflumetiazid	2.5		2.5-10	
Hidrohlorotiazid	25		12.5-100	
Metolazon	2.5		2.5-10	
Indapamid ^f	2.5		2.5-5	
Diuretici koji štede kalijum^g				
	sa ACEI	bez ACEI	sa ACEI	bez ACEI
Spirolakton - Eplerenon	12.5-25	50	50	100-200
Amiloride	2.5	5	5-10	10-20
Triamteren	25	50	100	200
Legenda: ^{a)} Doziranje ACEI na osnovu studija nakon MI; ^{b)} Viša doza smanjuje morbiditet i mortalitet, ne postoje RCT, optimalna doza nesigurna; ^{c)} Lečenje ne dovodi do smanjenja CVS ili ukupnog mortaliteta kod bolesnika sa HF ili nakon MI; ^{d)} Oralna ili intravenska, prilagoditi dozu u skladu sa vole mijom-težinom; preterane doze mogu da dovedu do oštećenje bubrega i ototoksičnosti; ^{e)} Ne koristiti tiazidne diuretike ako je eGFR < 30 mL/min, osim kada se ne daju zajedno sa diureticima Henleove petlje; ^{f)} Indapamid je netiazidni sulfonamid; ^{g)} MRA imaju prednost u odnosu na druge diuretike koji štede kalijum zbog njihovog povoljnog efekta na mortalitet i morbiditet. Prema referencama (15-17, 34, 55, 87, 88)				

I-5.2. Elektrofiziološko lečenje ICM

Svako odstupanje od normalne građe miokarda, menja obrasce električnog provođenja i podražljivosti. Prisustvo ishemijskih zona unutar miokarda povećava disperzitet refrakternosti i stvara uslove za nastanak poremećaja ritma. Naročitu aritmogenost pokazuju hibernirane i granične zone, između infarkta i zdravog dela miokarda. Maligni poremećaji komornog ritma (ventrikularna tahikardija - VT i ventrikularna fibrilacija - VF) predstavljaju česte uzroke iznenadne srčane smrti kod pacijenata sa ICM. U kontekstu strategije SVR, veoma je važna činjenica, da se upravo aritmogene granične zone nalaze pod neposrednom kontrolom, te da postoje brojni načini da se utiče na njihovu električnu aktivnost^(73, 74, 80, 82, 100).

Električna i vidljiva mehanička aktivnost srca ne slede iste vremenske i prostorne obrasce. Da bi komorna mehanika i hemodinamika bila efikasna, neophodna je precizna elektro-mehanička sinhronizacija unutar i između RV i LV. Odstupanje od ovog obrasca, kakvo se sreće kod remodelovanih, dilatiranih komora (u 30 - 50% slučajeva), produžava trajanje srčanog električnog ciklusa ($QRS \geq 120$ msec), pri čemu se električna aktivacija komora odvija najčešće po obrascu bloka leve grane Hiss-ovog snopa (LBBB - eng. left bundle branch block). Pokretljivost međukomrne pregrade (MKP) i valvularna hemodinamika desinhronizovanog srca su poremećeni (funkcionalne regurgitacije, opterećenje volumenom), što dodatno narušava hemodinamika čitavog srca (sindrom malog CO). Kod pacijenata sa ICM, elektro-mehanička desinhronizacija dovodi do značajnog pogoršanja simptoma HF. U kontekstu SVR strategije, na elektro-mehaničku desinhronizaciju se utiče, pre svega, smanjenjem komorne zapremine, odnosno, ekskluzijom značajnog dela miokardne mase koja usporava kondukciju i remeti mehaničku sinhronizaciju komornih pokreta tokom srčanog ciklusa^(73, 74, 80, 82, 100).

I-5.2.1. Implantabilni kardioverter defibrilatori - ICD

Ugradnja ICD je indicirana kao primarna prevencija iznenadne srčane smrti kod pacijenata sa ICM (NYHA II - IV) i $LV-EF \leq 35\%$, ako je od MI prošlo > 40 dana, ako su pacijenti bili na optimalnoj medikamentoznoj terapiji i ako im je očekivano preživljavanje > 1 godine (klasa I, nivo A). Kao sekundarna prevencija, ugradnja ICD je indicirana kod pacijenata koji su imali epizodu VF, odnosno, kod pacijenata sa hemodinamski nestabilnom VT, sa ili bez sinkope, kod kojih je očekivano preživljavanje > 1 godine (klasa I, nivo A)^(15-17, 34, 55, 87, 88).

I-5.2.2. Kardio-resinhronizaciona terapija - CRT

Primena CRT (biventrikularna elektrostimulacija bez, ili sa ICD), uz optimalnu medikamentoznu terapiju, indikovana je (klasa I, nivo A) kod pacijenata u sinusnom ritmu - sa ICM (NYHA III - IV), LV-EF \leq 35% i trajanjem QRS \geq 120 msec, po tipu LBBB, kao i kod pacijenata sa ICM (NYHA II), LV-EF \leq 30% i trajanjem QRS \geq 130 msec, po tipu LBBB. Ova vrsta terapije se, uz optimalnu medikamentoznu terapiju, treba razmotriti (klasa IIa, nivo A) i kod pacijenata u sinusnom ritmu - sa ICM (NYHA III - IV), LV-EF \leq 35% i trajanjem QRS \geq 150 msec, nezavisno od morfologije, kao i kod pacijenata sa ICM (NYHA II), LV-EF \leq 30% i trajanjem QRS \geq 150 msec, nezavisno od morfologije. U svim slučajevima, preporuke se odnose na pacijente sa očekivanim trajanjem preživljavanjem $>$ 1 godine.

Aktuelne dileme vezane za primenu CRT odnose se na pacijente sa pretkomornom fibrilacijom ili flaterom, na pacijente sa prethodno ugrađenim standardnim pacemakerom (PM), kao i na validnost preoperativne (ECHO) procene komorne desinhronizacije^(15-17, 34, 55, 87, 88).

I-5.3. Hirurško lečenje ICM

Pacijenti sa ICM i PVR se, u praksi, upućuju na hirurško lečenje u različitim stadijumima bolesti. Kontinuum miokardne ishemije, koji inicijalnu IHD prevodi u definitivnu HF, veoma je teško uokviriti preciznim kriterijumima, na osnovu kojih bi se postavile pouzdane indikacije za neki od modaliteta lečenja. Figurativno posmatrano, ICM predstavlja „raskrnicu između IHD i HF“⁽²⁴⁾, sa dominacijom semiologije IHD i/ili HF, koja je u skladu sa stepenom funkcionalnog oštećenja komornog miokarda. Pored transplantacione hirurgije, koja je, još uvek, zlatni standard za tretman pacijenata u odmaklim i terminalnim stadijumima ICM (**Poglavlje I-2**), postoje i brojne druge, netransplantacione hirurške metode lečenja⁽²⁴⁾.

Gerald D. Buckberg (U.C.L.A., USA) i saradnici su, tokom protekle dve decenije, konceptualno uokvirili strategiju hirurškog, netransplantacionog lečenja ICM sa PVR⁽³⁾. Posmatrajući problematiku HF „očima razuma“⁽¹⁰¹⁾ i polazeći od činjenice da „treba tretirati bolest, a ne simptom“^(102, 103), definisali su osnovne ciljeve hirurškog lečenja strateškom trijadom: „vessel, valve, ventricle“ (u prevodu: koronarni krvni sud, zalistak, komora)⁽¹⁰⁴⁾. Ova „3V“ strategija, bazirana na akumuliranim saznanjima o složenoj interakciji strukture i funkcije u normalnim i patološkim uslovima, fokusirana je na tretman sve tri etio-patogenetske komponente PVR i ICM^(4, 5, 105-110).

Stephen Westaby (Oxford UC, GB)⁽⁷¹⁾, Gerald D. Buckberg^(72, 104, 111-113) i mnogi drugi⁽¹¹⁴⁻¹²¹⁾, ukazivali su na značaj integrativnog pristupa u netransplantacionoj hirurgiji ICM, stavljajući u fokus značaj poznavanja dinamike kontinuuma miokardne ishemije u kreiranju strategije hirurškog rešavanja različitih posledica PVR.

U netransplantacione hirurške strategije lečenja ICM se ubrajaju:

- Revaskularizacija miokarda koronarno arterijskim premošćavanjem upotrebom grafta - CABG (eng. coronary artery bypass grafting);
- Hirurgija funkcionalne - ishemijske mitralne regurgitacije - MVS (eng. mitral valve surgery);
- Komorna restorativna hirurgija - SVR (eng. surgical ventricular restoration);
- Novije, nestandardne metode netransplantacionog hirurškog lečenja ICM.

I-5.3.1. Hirurška CABG revaskularizacija miokarda kod pacijenata sa ICM

Patofiziološke osnove za revaskularizaciju miokarda (PCI ili CABG) kod pacijenata sa ICM podrazumevaju⁽¹²²⁾:

- 1) Korekciju postojeće miokardne ishemije u cilju prevencije progresije PVR, pojave novih MI i iznenadne srčane smrti;
- 2) Poboljšanje kontraktilne funkcije hiberniranih, ali još uvek vijabilnih delova miokarda (u infarktnoj i udaljenim zonama).

Uloga izolovane revaskularizacije miokarda (CABG ili PCI) kod pacijenata sa ICM je još uvek predmet debate. Ranije RCT⁽¹²³⁻¹²⁵⁾, koje su poredile učinke medikamentozne terapije i CABG, utvrdile su prednost hirurške terapije u pogledu petogodišnjeg preživljavanja jedino kod pacijenata sa lošijom funkcijom LV i težom koronarnom bolešću (41% versus 62% u korist CABG). Imajući u vidu da su ove studije analizirale uglavnom pacijente sa dominantnom IHD semiologijom (NYHA II) i LV-EF \geq 35%, kao i da tadašnja medikamentozna i hirurška terapija nisu bile na novou sadašnjih aktuelnih standarda, njihovi rezultati se danas teško mogu prihvatiti kao puzdane preporuke, naročito kod pacijenata sa dominantnom HF semiologijom (NYHA III ili IV) i LV-EF < 35%.

Najnovija prospektivna RCT (STICH - eng. Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), nakon petogodišnjeg praćenja pacijenata sa LV-EF \leq 35% i koronarnom cirkulacijom pogodnom za hiruršku revaskularizaciju, nije utvrdila značajnu razliku u primarnom ishodu (i.e. mortalitet zbog bilo kog uzroka ili hospitalizacija zbog srčanih uzroka), između pacijenata tretiranih isključivo optimalnom medikamentoznom terapijom i onih kojima je pored medikamentozne terapije urađen i CABG (hipoteza I). Ista studija je pokazala da je inicijalna CABG terapija imala bolje rezultate u pogledu sekundarnih ishoda (i.e. mortalitet od kardiovaskularnih uzroka i kombinovani ishod mortaliteta od svih uzroka ili hospitalizacija od kardiovaskularnih uzroka). Konačno, prisustvo vijabilnog (hiberniranog) miokarda i inducibilne miokardne ishemije, prema STICH istraživačima, nisu uticali na razliku u ishodu, među poređenim grupama u hipotezi I⁽¹²⁶⁾.

Rezultati STICH studije su izazvali velike polemike u stručnoj javnosti. Proponenti inicijalne CABG terapije ukazuju na brojne propuste u dizajniranju, vođenju i interpretaciji rezultata STICH studije, akcentujući važnost preciznije funkcionalne

evaluacije LV (prisustvo inducibilne ishemije, vijabilnost miokarda) pre definitivnog odabira inicijalnog lečenja⁽¹²⁷⁾. Za razliku od njih, proponenti inicijalne medikamentozne terapije smatraju da sudija pruža dovoljno validnih dokaza o tome da je savremeno medikamentozno lečenje bezbedno i efikasno, te da hirurška terapija treba da bude odložena za kasnije faze ICM, sa progresijom IHD⁽¹²⁸⁾. STICH studija je, do sada, najveća multicentrična prospektivna RCT, sa 2136 odabranih pacijenata, uključenih u testiranje 2 glavne hipoteze, koje su trebale da daju solidnu osnovu za odabir optimalnog modaliteta lečenja pacijenata sa ICM. Nažalost, shodno brojnim i objektivnim zapažanjima nezavisnih analitičara, ova studija nije ispunila očekivanja^(129, 130).

Aktuelne preporuke ESC⁽¹⁶⁾ i ACC-AHA⁽¹⁵⁾, publikovane neposredno nakon objavljivanja rezultata STICH studije, navode da je CABG (uz optimalnu medikamentoznu terapiju) indikovana kod pacijenata sa ICM i anginom pectoris, kod kojih je očekivano preživljavanje > 1 godine i koji imaju:

- Hemodinamski značajnu stenozu LMCA (klasa I, nivo C), odnosno,
- Dvo- i trosudovnu koronarnu bolest koja uključuje proksimalnu LAD (klasa I, nivo B).

Jasno je da su mnogi pacijenti sa ICM, a naročito oni sa dominantnom semiologijom HF (LV-EF \leq 35%; NYHA III ili IV), generalno rizični za sve, pa i CABG hirurške procedure. Upućivanje ovakvih pacijenata na CABG se i danas, 30 godina nakon uvođenja ove procedure u praksu, smatra delikatnom odlukom, zasnovanom na „individualnoj kliničkoj proceni“⁽¹³⁰⁾, u nedostatku dovoljno pouzdanih dokaza (klasa I) i nemogućnosti precizne prognoze ishoda u pojedinačnom slučaju^(15-17, 122). Ovakva konstatacija, zasnovana na rezultatima postojećih (usudio bih se reći, neadekvatno dizajniranih) RCT, ne nalazi ni stručno, a ni etičko uporište u svakodnevnoj kliničkoj praksi^(122, 123, 127, 129-133).

Interesantno je, da ni STICH studija (naročito), a ni aktuelne preporuke, nisu obratile adekvatnu pažnju na veoma dobro poznate karakteristike LV, od kojih zavisi prognoza pacijenata sa ICM. To se, pre svega, odnosi na funkcionalne (prisustvo inducibilne ishemije; vijabilnost; LV-EF), ali i na morfološke parametre LV (LV-ESVI; LV-EDVI; prisustvo, vrsta i obim asinergije; transmuralnost MI i dr.)⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾.

Panza i saradnici su, *post-hoc* analizom pacijenata randomiziranih u hipotezi-I STICH studije, nedvosmisleno pokazali da ukupni dvogodišnji benefit inicijalne CABG terapije, značajno prevazilazi rezultate optimalne medikamentozne terapije. Uslov za to je bilo prisustvo 2 ili 3 preciznije definisana faktora rizika: trosudovna koronarna bolest, $LV-EF \leq 27\%$ (medijana STICH populacije) i $LV-ESVI \geq 79 \text{ mL/m}^2$ (medijana STICH populacije)⁽¹³⁷⁾.

Pagano i saradnici su utvrdili da prisustvo vijabilnog tkiva u ≥ 8 segmenata miokardne mase povećava EF-LV za 5% nakon revaskularizacije. Oni su (za ralik od STICH studije), kvantitativnom PET analizom, pokazali da je detekcija inducibilne ishemije važna za prognozu, te da funkcionalni oporavak kod pacijenata sa ICM u direktnom odnosu sa količinom vijabilnog miokardnog tkiva⁽¹³⁵⁾.

Mahrholdt i saradnici su dodatno obogatili spoznaju o značaju aktuelne miokardne vijabilnost za funkcionalni oporavak, utvrdivši (MRI analizom) da transmuralnost ireverzibilno izgubljenog (ožiljno izmenjenog) miokarda, koja zahvata $\geq 50\%$ debljine zida određenog segmenta, onemogućava njegov funkcionalni oporavak, čak i nakon uspešne revaskularizacije⁽¹³⁴⁾.

Odnos veličine MI i mortaliteta je odavno utvrđen⁽¹³⁸⁾. Yoshida i saradnici su, kvantitativnom PET studijom, preciznije utvrdili prognostički značaj veličine MI, našavši da pacijenti sa ireverzibilnim gubitkom $\geq 23\%$ miokardne mase imaju znatno veći mortalitet unutar tri godine, u poređenju sa pacijentima sa manjim gubitkom miokardne mase (43% versus 5%). Izolovano posmatrano, pacijenti sa $LV-EF \leq 43\%$, imali su takođe značajno veći mortalitet, u odnosu na one sa funkcionalno boljom LV (38% versus 6%). Kod pacijenata sa $LV-EF \leq 43\%$, odsustvo vijabilnog tkiva je povezano sa značajno većim mortalitetom, u odnosu na pacijente kod kojih postoji vijabilni miokard (63% versus 13%). Razlika u mortalitetu sa ili bez CABG nije postojala samo u grupi pacijenata sa $LV-EF \leq 43\%$ i odsustvom vijabilnog tkiva (ožiljak $\geq 23\%$)⁽⁶²⁾.

Volumetrijski parametri i geometrija LV kod pacijenata sa ICM su takođe dobro poznati prognostički parametri, koji nisu adekvatno tretirani u STICH studiji i aktuelnim preporukama⁽¹³⁹⁾. Gerald Buckberg je, u detaljnom pregledu, ukazao ne samo na fiziološki i prognostički značaj ovih parametara, već i na optimalne metode njihove

procene, kao i na potrebu daljeg traganja za još preciznijim pokazateljima PVR kod pacijenata sa ICM, u cilju odabira najpovoljnijeg modaliteta lečenja⁽¹⁴⁰⁾.

Polazeći od osnovnih ciljeva miokardne revaskularizacije kod pacijenata sa ICM, iznetih na početku ovog paragrafa, može se zaključiti da indikacije za ovu proceduru opravdano prevazilaze uske okvire aktuelnih preporuka. Izolovanu CABG, kao netransplantacionu hiruršku metodu lečenja pacijenata sa ICM, trebalo bi razmotriti kod pacijenata sa^(71, 122, 140):

- Graftabilnim ciljnim koronarnim krvnim sudovima (kompletna revaskularizacija);
- Reverzibilnom miokardnom ishemijom u ciljnim zonama;
- LV-ESVI < 60 mL/m²;
- Odsustvom značajne pulmonalne hipertenzije (PAPs < 60 mmHg);
- Očuvanom funkcijom RV (TAPSE > 13 mm).

Nekardijalni faktori, povezani sa visokim rizikom od mortaliteta, koje treba imati u vidu kod donošenja odluke o CABG lečenju, u individualnom slučaju, su: odmaklo životno doba, ženski pol, dijabetes mellitus, hipertenzija, periferna vaskularna bolest, hronična opstruktivna bolest pluća i renalna slabost⁽⁷¹⁾.

I-5.3.2. Hirurgija funkcionalne mitralne regurgitacije kod pacijenata sa ICM

Funkcionalna (i.e. ishemijska, sekundarna, muskulogena) MR kod pacijenata sa ICM je posledica regionalnog i globalnog PVR, sa progresivnom dilatacijom i desinhronizacijom miokarda LV. Steven Bolling je insistirao na tome, da je “*ishemijska MR ventrikularna a ne valvularna bolest*”⁽¹⁴¹⁾. Normalna funkcija mitralnog valvularnog aparata, kod ovih pacijenata, u odsustvu organskog valvularnog oboljenja, može da bude poremećena na više načina. Najpre, u infarktnoj zoni, koja zahvata baze papilarnih mišića, dolazi do narušavanja njihovog međusobnog odnosa i ukupne geometrije mitralnog valvularnog aparata. Interpapilarna distanca i ugao između papilarnih mišića se povećavaju, a zid komore, zajedno sa papilrnim mišćem i pripadajućim hordama, pomera se iz svoje normalne pozicije, najčešće put lateralno i apikalno. Tokom sistole, zbog povećane sile zatezanja (pre svega) sekundarnih ali i primarnih hordi, poreklom od zahvaćenog papilarnog mišića, pokretljivost listića za koje se pripajaju se redukuje, koaptaciona zona se pomera prema vrhu LV i postepeno nestaje, što dovodi do pojave asimetrične MR (tip IIIb po Carpentier-u). Progresivna dilatacija LV i hronično opterećenje volumenom, tokom PVR, dodatno remeti funkciju mitralnog valvularnog aparata, proširenjem mitralnog anulusa, koje takođe uzrokuje MR, ali sa dominantno centralnim mlazom (tip I po Carpentier-u). Interventrikularna i interpapilarna (intraventrikularna) desinhronizacija, koja često prati PVR, uz oslabljenu kontraktilnost (sila neophodna za zatvaranje mitralne valvule), takođe doprinosi neadekvatnoj funkciji mitralnog valvularnog aparata i nastanku MR (tip I po Carpentier-u). Sva tri patofiziološka mehanizma ishemijske MR mogu da budu simultano prisutna kod pacijenata sa ICM^(142, 143).

Prisustvo značajne MR kod pacijenata sa ICM, u brojnim studijama, bilo je povezano sa 3 puta većim rizikom od nastanka HF, odnosno 1.6 puta većim rizikom od mortaliteta, unutar 5 godina od nastanka⁽¹⁴⁴⁾.

Semikvantitativna metoda, upotrebom kolor Dopplera, kojom se težina MR procenjuje na osnovu površine regurgitacionog mlaza, u odnosu na površinu LA, još uvek se često koristi u kliničkoj praksi, kao i mnogim studijama, uprkos brojnim manjkavostima i nedovoljnoj preciznosti. Kvantitativne kolor Doppler metode su svakako mnogo preciznije, ali zahtevaju više vremena za evaluaciju i nisu pouzdane kod svih slučajeva

ishemijske MR (e.g. multipli regurgitantni mlazovi, dinamska varijabilnost MR tokom različitih faza sistole) ^(142, 143).

U savremenim studijama, kao i u aktuelnim preporukama, ECHO kriterijumi težine ishemijske MR su dvostruko osetljiviji nego kriterijumi za MR organske (primarne) etiologije. Aktuelni ECHO kriterijumi za tešku ishemijsku MR (u miru i tokom dobutaminskog testa), za koje je utvrđena povezanost sa lošom prognozom, podrazumevaju ^(142, 143):

- Regurgitantni volumen ≥ 30 mL (MV-RV);
- Efektivnu površinu regurgitantnog otvora ≥ 20 mm² (MV-EROA);
- Dilataciju mitralnog anulusa ≥ 40 mm;
- Povećanje MV-EROA na dobutaminskom testu za ≥ 13 mm².

U nedostatku preciznijih parametara za procenu težine i konsenzusa oko njihovog prognostičkog značaja, problemi vezani za tretman ishemijske MR su još uvek predmet brojnih polemika i istraživanja. Složena, dinamična i nedovoljno razjašnjena patofiziologija ishemijske MR, nameće potrebu potpuno drugačijeg dijagnostičkog i terapijskog pristupa ^(142, 143).

Aktuelne preporuke ESC indikuju (klasa I, nivo C) hiruršku korekciju teške ishemijske MR kod pacijenata sa ICM koji se podvrgavaju hirurškoj CABG revaskularizaciji miokarda. Kod pacijenata sa ICM, bez indikacija za CABG, hirurška korekcija teške ishemijske MR se može razmotriti, ali za opravdanost ovakvog pristupa nema pouzdanih dokaza (klasa IIb, nivo C) ⁽¹⁶⁾.

Hirurške metode za korekciju ishemijske MR su brojne, ali ni za jednu ne postoje pouzdani dokazi o eventualnoj komparativnoj prednosti, u pogledu preživljavanja. Bilo koja hirurška tehnika da se odabere, operativni mortalitet kod simultanih CABG i MR procedura je visok (oko 10%) ^(142, 143, 145).

Rekonstrukcija ishemijske MR tehnikom implantacije reduktivnog (2 mm manjeg od izmerenog anulusa MV) anuloplastičnog prstena, bazira se na činjenici da se sužavanjem anulusa MV, može ponovo uspostaviti kontakt koaptacionih površina listića. Ova tehnika kod ishemijske MR ne daje zadovoljavajuće rezultate, pre svega zbog činjenice da ne utiče na poboljšanje uzročnog mehanizma regurgitacije (restrikcija sistolne pokretljivosti usled prekomernog zatezanja hordi). Upravo zato, rezidualne i recidivantne regurgitacije su česte kod reduktivnih anuloplastika. Izuzetak nisu ni

ishemijske MR uzrokovane anularnom dilatacijom, kad ova tehnika može da obezbedi inicijalno stabilniju koaptaciju. Činjenica da se ovakve MR sreću kod odmaklih formi PVR sa globalnom dilatacijom LV (LV-EDD > 65 mm; LV-ESVI > 35 mL/m²), objašnjava loše rezultate ove tehnike. Proponenti rekonstruktivne tehnike ističu prednosti vezne za izbegavanje hronične antikoagulantne terapije i potencijalnih komplikacija vezanih za prisustvo mehaničke mitralne proteze^(142, 143, 145-147).

Zamena mitralne valvule mehaničkom protezom, kod pacijenata sa ishemijskom MR, podrazumeva što opsežniju (optimalno totalnu) prezervaciju anulo-papilarnog kontinuiteta. U suprotnom (resekcijom većine ili svih hordi), postoperativna funkcija LV se progresivno pogoršava i u odsustvu MR^(142, 143, 145).

Adjuvantne tehnike, koje se obično koriste zajedno sa reduktivnom anuloplastikom mitralne valvule (e.g. Alfierijev šav, parcijalna ili totalna transmitralna aprkosimacija papilarnih mišića, selektivna resekcija sekundarnih hordi), uprkos zadovoljavajućim inicijalnim rezultatima, zahtevaju proveru validnosti u većim serijama pacijenata.

Korekcija ishemijske MR se može raditi i transventrikularnim pristupom, u sklopu SVR (videti kasnije, u poglavlju IV)^(73, 74, 142, 143).

Interventne (nehirurške) tehnike za tretman ishemijske MR, koje se mogu raditi u odabranim slučajevima, podrazumevaju^(142, 143, 148):

- Perkutana implantacija MitraClip[®] (Abbott Laboratories. Abbott Park, Illinois, U.S.A.) uređaja - po fiziološkoj analogiji sa Alfieri (eng. egde-to-edge) tehnikom šavne fuzije A2 i P2 segmenta; i
- CRT - uz optimalnu medikamentoznu terapiju, kod pacijenata sa ICM (NYHA III - IV), LV-EF ≤ 35% i trajanjem QRS ≥ 120 msec, po tipu LBBB.

Optimalna medikamentozna terapija je mandatorna kod svih pacijenata sa ICM i ishemijskom MR. Povoljnim uticajem na tok i eventualna reverzija PVR, lekovi koji se preporučuju u terapiji ICM (**Poglavlje I-5.1**) smanjuju sile zatezanja hordi i dovode papilarne mišiće u fiziološkiji položaj, čime se, uz poboljšanje kontraktilnosti, može smanjiti i stepen ishemijske MR^(142, 143).

Nasuprot široko rasprostranjenom mišljenju mnogih hirurga, izolovana revaskularizacija vijabilnog miokarda nije u stanju da dramatično poboljša značajnu ishemijsku MR. U studiji Aklog-a i saradnika, preoperativne MR prosečne težine 3+, nakon uspešne CABG su popravljene samo na prosečne vrednosti 2.3+⁽¹⁴⁹⁾.

I-5.3.3. Komorna restorativna hirurgija (SVR) kod pacijenata sa ICM

Komorna restorativna hirurgija se najjednostavnije može definisati kao hirurška metoda kojom se utiče na tok i umanjuju negativne posledice PVR - LV, kod pacijenata sa ICM.

U etimološkom smislu, pod pojmom „restoracija ili restauracija“, podrazumeva se „obnavljanje, popravka, ponovno uspostavljanje“⁽¹⁵⁰⁾. U tom smislu, SVR podrazumeva ponovno uspostavljanje arhitekture i funkcije LV, koja je prethodno narušena procesom PVR. U savremenoj literaturi se koriste brojni drugi nazivi za ovu vrstu hirurgije, a najčešće: „hirurška rekonstrukcija LV“ i „hirurško remodelovanje LV“^(151, 152).

Koncept SVR sa „3V“ strategijom, predložen od strane Buckberg-a i saradnika, sublimira sva prethodna i aktuelna strukturna, funkcionalna i klinička saznanja i iskustva u ovoj oblasti, te se smatra, za sada, najprikladnijim, integrativnim pristupom u rešavanju problematike ICM sa PVR-LV^(151, 153, 154).

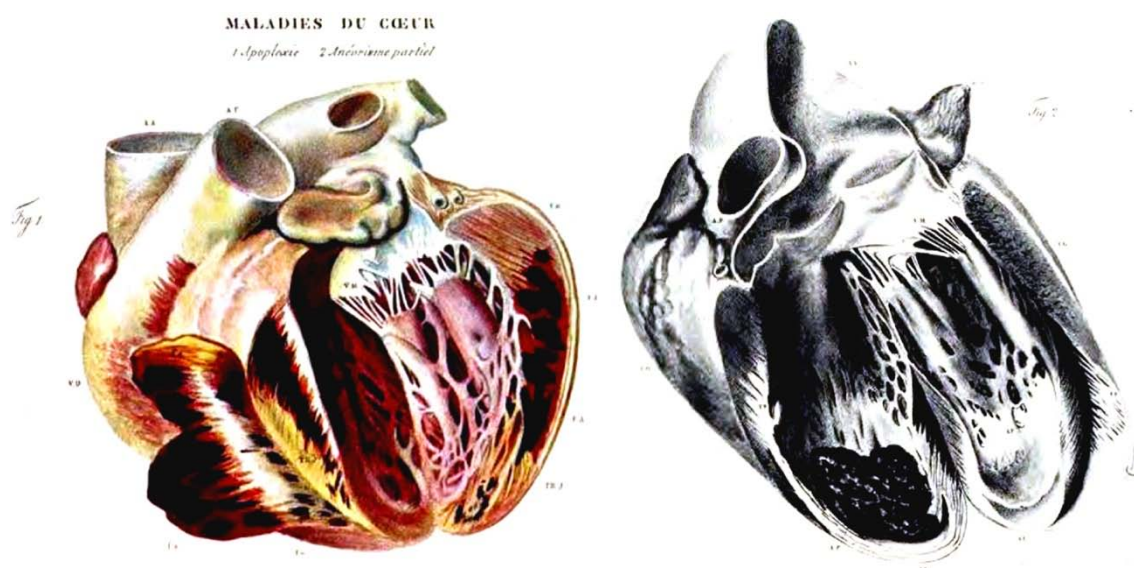
I-5.3.3.1. Istorijat i razvoj komorne restorativne hirurgije

Zbog prirodne, etiološke povezanosti sa IHD, istorijske činjenice vezane za razvoj CABG i SVR je nemoguće sagledavati izolovano.

Prvi zapisi o aterosklerotskom oboljenju koronarnih arterija, pronađeni su u drevnom Egiptu (Ebersov Papirus - 1552. godina pre Hrista). Rimski stoički filosof, Lucius Annaeus Seneca (4. pre Hrista - 65.) je, pet godina pre smrti, opisao sopstvene (najverovatnije) anginozne tegobe pojmom "*meditatio mortis*", da bi mnogo kasnije, 1768. godine, engleski lekar, William Heberden (1710. - 1801.), objavio detaljan klinički opis simptoma "*angine pectoris*". William Harvey (1578. - 1657.) je, u pismima Jean Riolan-u (1577. - 1657.), tokom 1649. godine, objasnio "treći i ekstremno mali krvotok" (i.e. koronarni), opisujući već tada nalaze, koji veoma podsećaju na MI. Nemački lekar, Friedrich Hoffmann (1660. - 1742.) je, 1738. godine, utvrdio da smanjenje protoka kroz koronarne arterije leži u osnovi mnogih, do tada, poznatih patoloških nalaza i bolesti srca. Giovanni Battista Morgagni (1682–1771) je, 1761. godine, potvrdio Hoffmanove opservacije. Prve ideje o povezanosti anginoznih tegoba sa promenama u koronarnim arterijama, objavljene su 1799. godine, u prepiskama engleskih lekara, Caleb Parry-a (1755–1822) i Edward Jennera (1749. - 1823.). Allen Burns (1781. - 1813.) je 1809. godine objasnio da bolovi, o kojima govori Heberden, zapravo, nastaju kao posledica miokardne ishemije, usled nedovoljnog protoka kroz koronarne arterije. Adam Hammer (1818. - 1878.) je 1878. godine, prvi pokazao

uzročnu povezanost akutne tromboze koronarnog krvnog suda i MI, na autopsijskom materijalu ⁽¹⁵⁵⁻¹⁶⁰⁾.

Aneurizma LV (LVA - eng. left ventricular aneurysm) je opisana još u 18. veku, pre definitivnih saznanja o postojanju etiološke povezanosti sa IHD. Čuveni škotski hirurg, John Hunter (1728. - 1797.), koji je poslednjih 20 godina života patio od angine pectoris, prvi je opisao i objavio autopsijski nalaz LVA 1757. godine, u rukopisu koji se i danas čuva u Kraljevskom koledžu hirurga Engleske (eng. Royal College of Surgeons of England). Italijanski anatom, Domenico Galeazzi (1686. - 1775.) je, nezavisno od Huntera, iste godine, publikovao detaljan autopsijski opis aneurizmatiskog proširenja LV. Matthew Baillie (1761. - 1823.), škotski lekar i patolog, je 1793. opisao karakteristike LVA na, do tada, najvećoj seriji obdukovanih preparata srca. Francuski anatom i patolog, Jean Cruveilhier (1791. - 1894.) je, 1816. godine, pored detaljnog opisa promena karakterističnih za MI, utvrdio i prisustvo fibroznih promena u zidu LVA, kao i udrženost LVA sa intrakavitarnom trombozom ⁽¹⁵⁵⁻¹⁶⁰⁾ (Slika 3).



Slika 3. - Jean Cruveilhier (1791. - 1894.): „Anatomie pathologique du corps humain“ (1816.). Levo: Ishemijske promene miokarda sa fibrozom, opisane kao: „Apopléxie du coeur“; Desno: Intrakavitarna tromboza u LVA. Modifikovano prema referenci ⁽¹⁵⁹⁾.

Funkcionalne posledice LVA su bile predmet brojnih istraživanja. Američki fiziolog, Carl Wiggers (1883. - 1963.) je, 1935. godine, eksperimentalno utvrdio postojanje

paradoksalne sistolne pokretljivosti akutno ishemičnog zida LV. Nešto kasnije, 1947. godine, inovativni kanadski hirurg Gordon Murray (1894. - 1976.) je detaljno opisao strukturne i funkcionalne promene miokarda LV, koje nastaju nakon eksperimentalne okluzije koronarne arterije, utvrdivši povezanost paradoksalne sistolne pokretljivosti sa pogoršanjem hemodinamike. Plikacijom infarktne zone (i.e. aproksimacijom zdravih delova miokarda), Murray je konstatovao poboljšanje hemodinamike LV⁽¹⁵⁵⁻¹⁶⁰⁾. Seminalni doprinos u razumevanju strukturnog i funkcionalnog uticaja LVA na globalnu fiziologiju srca, publikovali su Richard Gorlin i Michael Klein, 1967. godine, sa grupom saradnika iz Harvarda. Gorlin i Klein su utvrdili da kod MI koji zahvataju 20% -25% površine LV, neminovno nastaje dilatacija LV, jer bi za održavanje normalnog minutnog volumena, bez dodatnog povećanja LV-EDV, skraćenje preostalog funkcionalnog miokarda trebalo da bude veće od maksimalnih fizioloških limita skraćanja sarkomere (i.e. ukupno 33% od inicijalne dužine). Međutim, kod pacijenata sa LVA, povećanje LV-EDV ne sledi striktno normalnu Frank-Starlingovu krivu, jer je kontrakcija funkcionalnog miokada znatno sporija (dP/dt), usled povećane zidne napetosti, prema Laplace-ovom zakonu. Pored toga, pomenuti autori su detaljno opisali i fiziologiju različitih tipova asinergije, koristeći analogiju sa Hill-ovim biomehaničkim modelom. Studija grupe iz Harvarda je predstavljala prekretnicu u razumevanju patofiziologije PVR i LVA i pružila je solidnu osnovu za kasnija tumačenja različitih dinamičnih poremećaja hemodinamike kod pacijenata sa ICM⁽¹³⁸⁾. Harvey D. White i saradnici su, 1987. godine, nedvosmisleno utvrdili da je postinfarktno uvećanje LV-ESV mnogo pouzdaniji prediktor preživljavanja od EF-LV⁽¹³⁹⁾. Površina LV zahvaćena MI i uvećanje volumena LV u sklopu PVR, dugo su se smatrali jedinim morfometrijskim parametrima, koji ukazuju na progresiju ICM ka težim oblicima HF. Grover Hutchins je, 1980. godine, ukazao na značaj geometrije LV u evoluciji ICM⁽¹⁶¹⁾. Dalja evolucija saznanja o neurohumoralnim mehanizmima uključenim u PVR, omogućila je da se prepoznaju brojni drugi parametri od kojih zavisi tok i ishod ICM. Procena transmuralnosti MI, distribucija vijabilnih i nevijabilnih segmenata unutar komorne miokardne mase, indeksirane vrednosti volumetrijskih parametara, indeksi sferičnosti i koniciteta LV, samo su neki od brojnih merljivih strukturnih parametara koji se danas koriste u kliničkim studijama i praksi. Svi kompenzatorni mehanizmi, koji se angažuju kao nadoknada inicijalnog gubitka miokardne mase i slabljenja sistolne i

dijastolne funkcije LV, vremenom prelaze u svoju suprotnost. Frank-Starling-ov mehanizam inicijalne kompenzacije smanjenog udarnog i minutnog volumena, kod pacijenata sa LVA, povećava zidnu napetost u zdravim delovima miokarda prema Laplace-ovom zakonu⁽¹⁶²⁾. Dugotrajno povećan zidni stres je stimulus za ekscentričnu hipertrofiju, čime započinje *circulus vitiosus* PVR, jer hipertrofija miokarda nikada nije praćena proporcionalnim porastom gustine kapilara. Metaforično, "Laplace poništava Frank-Starling-a" tako što uzrokuje terminalnu dilataciju kompenzatorno hipertrofičnih zona zdravog miokarda, čime se PVR uvodi u terminalnu fazu^(73, 74).

Krajem XIX i tokom XX veka, skoro u potpunosti je rasvetljena misterija IHD. Evoluciju shvatanja etiologije i patogeneze ove bolesti, pratili su i različiti pokušaji njenog medikamentoznog i hirurškog lečenja. Imajući u vidu opominjuću sugestiju jednog od najvećih hirurških autoriteta svog vremena, Theodora Billrotha (1829. - 1894.) da: *"onaj ko pokuša da operiše ljudsko srce, zaslužuje da izgubi poštovanje svojih kolega"*, njegovi savremenici su se „stidljivo“ bavili mogućnostima hirurškog lečenja srčanih oboljenja. Od 1883. godine, kada je Billroth objavio ovu svojevrstu anatemu, do prve operacije na otvorenom srcu sa upotrebom ECC, 6. maja 1953. godine, ipak su postojali brojni eksperimentalni i klinički pokušaji indirektno revaskularizacije miokarda. Tek razvojem i objedinjavanjem tehnologija ECC (John Gibbon, 1953.), sistemske heparinizacije (Jay McLean i William Howell, 1936.), kontrolisane hipotermije (Wilfred Bigelow i John Callahan, 1950.) i hipokalemične kardioplegije (Denis Melrose, 1955.), otvorena je epoha bezbedne i moderne kardiohirurgije, koja još uvek traje i neprestano se usavršava⁽¹³³⁾.

Od plejade velikana iz prionirskog perioda kardiohirurgije i hirurgije IHD, posebnu pažnju zaslužuju: Alexis Carrel (1873. - 1944.), dobitnik Nobelove nagrade 1912. godine, za uvođenje tehnike mikrovaskularne anastomoze; Werner Frossman (1904. - 1979.), dobitnik Nobelove nagrade 1956. godine, za uvođenje tehnike kateterizacije srca, započete eksperimentom na sopstvenom venskom sistemu 1929. godine; John Gibbon (1903. - 1973.), koji je zaslužan za modernizaciju kardiohirurgije uvođenjem tehnologije ECC 1953. godine; Robert Goetz (1910. - 2000.), koji je 1960. godine izveo prvu uspešnu anastomozu RIMA i RCA uz pomoć prstena; Vasilii Kolesov (1904. - 1992.), koji je 25. februara 1964. godine uradio prvu uspešnu anastomozu LIMA i LAD standardnom tehnikom šavne anastomoze, bez ECC; Rene Favaloro (1923. - 2000.) koji

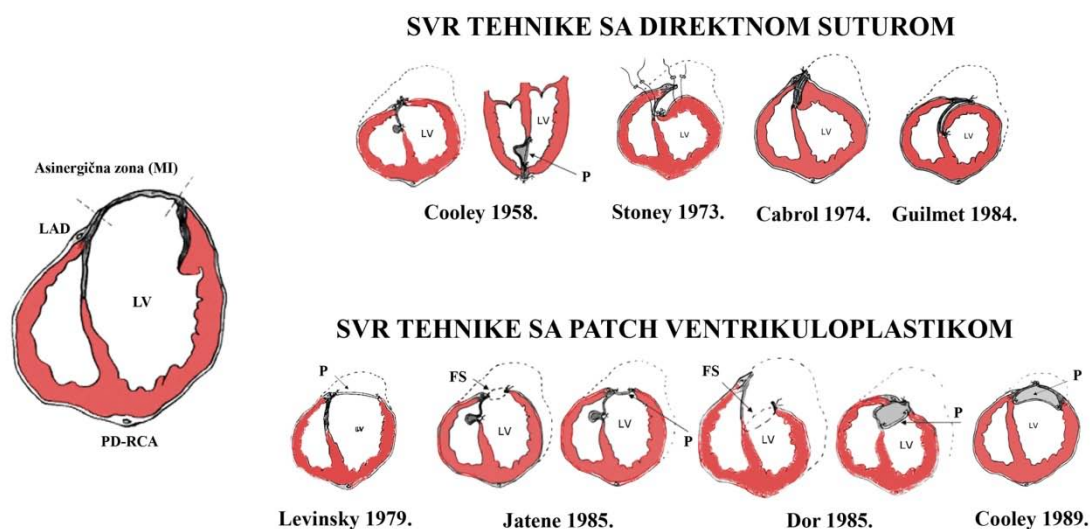
je 9.maja 1976. godine uveo u široku primenu SVG i kasnije objavio veliku uspešnu seriju pacijenata sa CABG operisanih uz primenu ECC, kod kojih je korišćen ovaj graft; Andreas Gruentzig (1939. - 1985.), koji je 1977. godine započeo eru PCI i mnogi drugi⁽¹³³⁾.

Prvi uspešni pokušaj hirurškog lečenja LVA (kod neonatusa sa torako-abdominalnom ektopijom srca - Cantrell-ova pentalogija), klemovanjem i podvezivanjem njene baze na kucajućem srcu, publikovao je 1912. godine, Paul Weitind (1872. - 1944.). Ferdinand Sauerbruch (1875. - 1951.), je 1931. godine uspešno rešio pseudoaneurizmu RV nejasne etiologije direktnom suturom njenog vrata, nakon prethodnog akcidentalnog otvaranja. Uspešne operacije LVA, pre uvođenja ECC, su bile retke i uglavnom su se radile tehnikama spoljašnjeg ojačavanja ili zatvorene šavne ventrikuloplastike. Legendarni Claude Beck (1894. - 1971.) je, 1944. godine, upotrebio široku butnu fasciju (fascia lata), kojom je spolja ojačao veliku, istanjenu LVA i tako sprečio njenu rupturu. William Likoff (1912. - 1987.) i Charles Bailey (1910. - 1993.) su, 1957. godine, kroz torakotomnu inciziju, uz pomoć specijalne (Satinsky) kleme, izvršili seriju uspešnih zatvorenih ventrikuloplastika, plasiranjem hemostaznih šavova ispod kleme. Savremena era SVR otpočinje prvom otvorenom ventrikuloplastikom u uslovima ECC, koju je 1958. godine uradio jedan od najvećih, još uvek živih kardiohirurga, Denton Cooley. Tehnika linearne resekcije LVA i direktna sutura rezidualnog otvora ojačana Teflon filc-trakama ("sendvič tehnika"), dugo je bila jedina i standardna tehnika rešavanja najčešćih, antero-apiko-septalnih LVA⁽¹⁵⁵⁻¹⁶⁰⁾.

I-5.3.3.2. Tehnike komorne restorativne hirurgije

Tokom šezdesetogodišnjeg nastojanja da se pronađe optimalna, bezbedna i efikasna strategija SVR, za pacijente sa ICM i PVR, razvijale su se brojne hirurške tehnike i njihove modifikacije. Sve ove tehnike se mogu grupisati u tri velike kategorije (**Slika 4**):

- 1) Tehnike sa direktnom suturom;
- 2) Tehnike sa patch ventrikuloplastikom;
- 3) Savremene (geometrijske) restorativne tehnike.



Slika 4. - SVR tehnike - istorijat. **Levo:** Shema poprečnog preseka LV sa asinergičnom zonom (MI) u antero-apiko-septalnom delu LV (sliv LAD); **Desno - gore:** SVR tehnike sa ekscizijom i direktnom suturom; **Desno - dole:** SVR tehnike sa patch ventrikuloplastikom. **Legenda:** P - patch, FS - Fonten-ov šav duvankese. Modifikovano prema referenci⁽¹⁶³⁾.

SVR tehnike sa direktnom suturom baziraju se na pionirskom iskustvu Likoff-a i Bailey-a. Eksterna linearna plikacija LVA, bez otvaranja i resekcije LV, danas se izuzetno retko primenjuje i rezervisana je isključivo za male, diskinetične LVA, kod kojih je ECHO pregledom isključeno postojanje intrakavitarnog tromba. Smisao procedure je, pre svega, prevencija ruptуре i nastanka intrakavitarne tromboze. Denton Cooley je, 1958. godine, formulisao standardnu, everzionu tehniku linearne rekonstrukcije, sa ekscizijom diskinetične LVA i direktnom suturom njene baze, uz ojačanje Teflon-filc trakama. Inicijalno, ova tehnika nije uzimala u obzir aneurizmatско proširenje MKP. Naknadnim modifikacijama, aneurizmatско proširenje MKP je rešavano dodatnom šavnom plikacijom ili patch septoplastikom. William Stoney je, 1973. godine, prvi primenio tehniku direktne suture, kojom je bilo moguće rešiti i postojanje aneurizme MKP. Ova tehnika je podrazumevala inciziju i preklapanje (eng. „overlapping“) prednjeg zida LV, tako da se lateralni deo incizije koristio za ekskluziju aneurizme MKP, a medijalni (bliže LAD) se ušivao preko njega i tako koristio kao mehaničko i hemostatsko ojačanje prednje-bočnog zida. Loša strana ove tehnike se ogledala u ograničenim mogućnostima revaskularizacije LAD, koja je često bivala

uključena u šavnu liniju. Christian Cabrol je, 1974. godine, je osmislio tehniku kapitonaže neresektibilne septalne zone, njenim preklapanjem ostatkom anurizmatiski izmenjenog prednjeg zida. Ni ova tehnika nije omogućavala revaskularizaciju LAD, jer je ova arterija često bivala uključena u šavnu liniju. Daniel Guilmet je, 1984. godine, primenio tehniku preklapanja i direktne suture koja je bila pogodna za velike LVA prednjeg zida i septuma. Aneurizmatiski izmenjena MKP je eksteriorizovana iz lumena LV, direktnom suturom lateralnog dela incizije (bez izlaska na RV), dok je medijalni deo incizije, slično Stoney tehnici, preklapan i fiksiran za površinu lateralnog zida LV. Nedostatak svih tehnika direktne suture je, pre svega, rezidualno loša geometrija i često preterano redukovana zapremina LV (LV-EDV). Nemogućnost vaskularizacije LAD, kod mnogih procedura ovog tipa, povećavala je rizik od nastanka ozbiljnih komornih poremećaja ritma. I pored toga, primena ovih tehnika je poboljšala desetogodišnje preživljavanje kod simptomatskih pacijenata (55% - 75%), uz prihvatljiv operativni mortalitet (do 10%)^(155-160, 163-166).

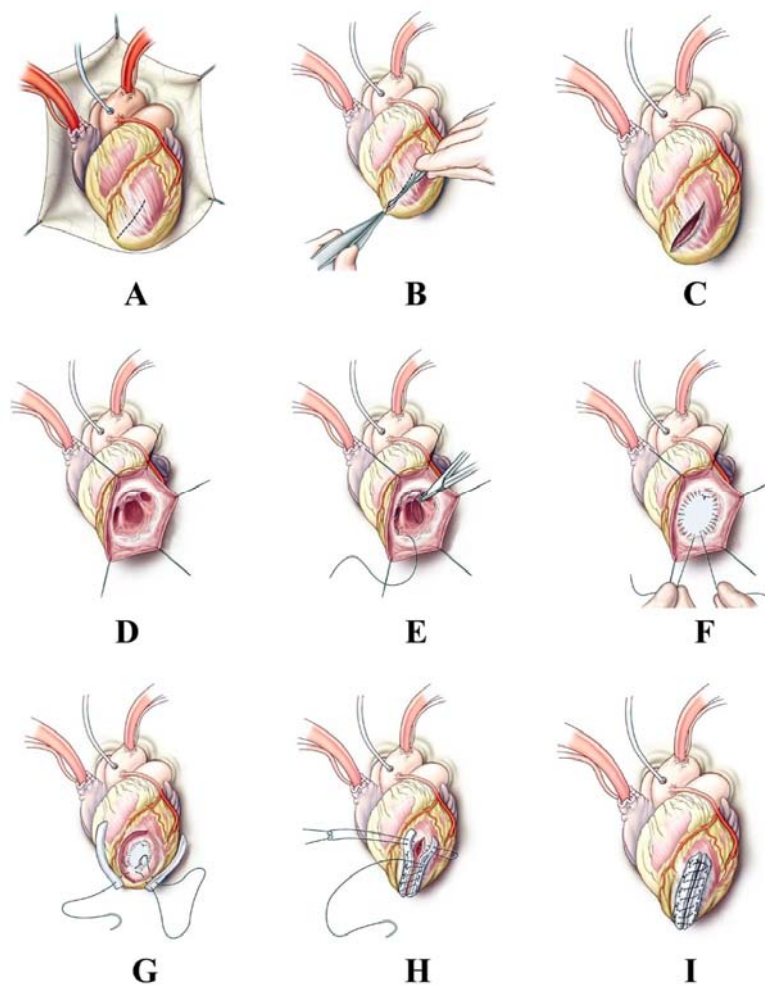
SVR tehnike sa patch ventrikuloplastikom su se razvijale paralelno sa evolucijom saznanja o značaju interakcije forme i funkcije u normalnom i patološki izmenjenom srcu. Leon Levinsky je, 1979. godine, praktično akcidentalno, otpočeo eru patch ventrikuloplastike. Nakon inicijalno urađene linearne rekonstrukcije, zbog dehiscencije šavne linije došlo je do proširenja otvora na prednjem zidu LV (6 cm x 12 cm) koji nije mogao drugačije da se zatvori (a da se zapremina LV drastično ne redukuje), osim korišćenjem Dacron zakrpe. Adib Jatene je, 1985. godine, ukazao na značaj održavanja normalne dijasolne zapremine, oblika komore i pravca pružanja komornih vlakana, uvodeći u hiruršku praksu proceduru koja je, kasnije, bila osnov za druge, savremenije SVR metode. Nakon resekcije LVA, Jatene je najpre rešavao eventualno prisustvo septalne aneurizme tehnikom višestrukog (imbrikacija) ili linearnog nabiranja (plikacija). Rezidualni otvor LV je redukovao šavom duvankese, ojačanim Teflon-filc trakama. Nakon toga, manji rezidualni otvori su rešavani direktnom linearnom suturom, sa Teflon-filc ojačanjima, dok su veći rezidualni otvori zatvarani Dacron patch tehnikom. Evidentno je da ova tehnika podrazumeva korišćenje značajne količine sintetskog materijala, koji ostaje u direktnom kontaktu sa perikardom, čime se povećava rizik od nastanka infekcija i/ili ozbiljnih, restriktivnih priraslica. Vincent Dor je iste, 1985. godine, postavio kamen temeljac moderne SVR, kako u tehničkom tako i u

konceptualnom smislu. Prethodna hirurška iskustva, uglavnom su se odnosila na diskinetične, paradoksalno pokretljive LVA, nastale kao posledica transmuralnih MI u zoni vaskularizacije LAD (i.e. antero-septo-apikalni segmenti LV). Polazeći od činjenice da se proces PVR nastavlja čak i nakon uspešne rane revaskularizacije infarktne arterije, te da hirurška revaskularizacija segmenata sa < 50% transmuralne vijabilnosti, ne dovodi do funkcionalnog poboljšanja, Dor je pledirao da se indikacije za SVR prošire i na pacijente sa blažim oblicima asinergije (i.e. akinezijom i hipokinezijom). U tom kontekstu, paralelno sa razvojem savremenih dijagnostičkih metoda, istakao je presudan značaj preciznih volumetrijskih analiza, kao i testova za procenu vijabilnosti infarktne i udaljenih zona miokarda. Standardna Dor-ova tehnika, nazvana još i „cirkularna endoventrikularna patch plastika“ (CEVPP), bazirana je na inicijalnoj redukciji granične (eng. border) zone, šavom duvankese po Francois Marie Fontan-u, koji je obuhvatao i nereseptabilne ishemične zone MKP. Redukcija treba da respektuje rezidualnu zapreminu LV, pa Dor preporučuje da ona treba da bude između 50 - 60 mL/m² telesne površine (u tu svrhu je koristio improvizovane lateks balone, napunjene fiziološkim rastvorom). Manje rezidualne otvore LV (< 3 cm), nakon plasiranja Fonten-ovog šava, zatvarao je direktnom linearnom suturom u dva sloja, ojačanom Teflon-filc trakama. Otvore > 3 cm, zatvarao je Dacron patch tehnikom (ovalno iskrojen patch sa abluminalnim autolognim perikardom i dugom osovinom u pravcu izlaznog trakta LV), a nakon toga, reaproksimaciju incizije LV, vršio je, prethodno opisanom, linearnom suturom sa Teflon-filc ojačanjima. Interesantno je da, u ranim fazama razvoja ove tehnike, do 1989. godine, Dor nije koristio Fonten-ov šav. Za razliku od Jatene-ove tehnike, evidentno je da mnogo manje sintetskog materijala ostaje u kontaktu sa perikardom. Značajan pomak, u odnosu na prethodne tehnike, zabeležen je i u pogledu prevencije postoperativnih komornih disritmija. Dor je insistirao da se u sklopu CVEPP obavezno revaskularizuje LAD, jer je smatrao da ovaj postupak obezbeđuje dobru prokrvljenost aritmogene granične zone (preko septalnih grana LAD). Povoljan učinak na prevenciju postoperativnih aritmija ima i činjenica, da se samom hirurškom tehnikom prekidaju aritmogene „re-entry“ petlje u graničnoj zoni. Tehničke i konceptijske modifikacije Dor-ove operacije, čine osnovu savremene SVR koncepcije. Denton Cooley je, 1989. godine, promovisao tehniku „ventrikularne endoaneurizmorafije“. U odnosu na standardnu Dor-ovu operaciju, ova tehnika se

razlikuje po tome, što inicijalno ne koristi redukcionu Fonten-ovu šavu, već se Dacron patch, odgovarajućeg oblika i veličine, direktno prišiva za graničnu zonu. Druga modifikacija se odnosi na zatvaranje LV incizije, koje se vrši bez upotrebe sintetskog materijala (eventualno se može upotrebiti autologni perikard). Moglo bi se zaključiti da je Cooley-eva tehnika nastala kao mera opreza od preterane redukcije zapremine LV (izostavljanje Fonten-ovog šava) i od nastanka infekcija (neupotreba sintetskog materijala u kontaktu sa perikardom) ^(155-160, 163-166).

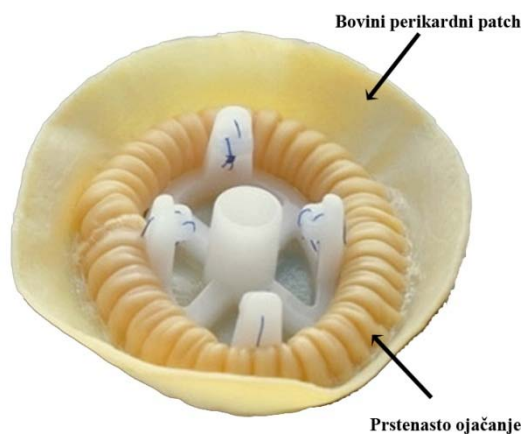
Savremene (geometrijske) SVR tehnike odslikavaju još uvek aktuelne napore da se definiše i standardizuje optimalna strategija netransplantacionog lečenja pacijenata sa ICM i PVR-LV. Tokom protekle dve decenije, održana su tri sukcesivna, internacionalna, multidisciplinarna simpozijuma (Alicante, Španija, 1995.; Bethesda, Maryland, SAD, 2002.; i Liverpool, Engleska, 2005.) i objavljeno je mnoštvo publikacija, u kojima su bazična naučna saznanja, a naročito nova saznanja o arhitekturi i funkciji komornog miokarda, definisana konceptom HVMT Torrent-Guasp-a, integrisana u kliničku praksu dijagnostike i hirurškog lečenja pacijenata sa ICM i PVR-LV ^(3, 5, 73, 109). Gerald D. Buckberg i saradnici iz 12 centara sa 4 kontinenta, okupljeni u RESTORE grupu (eng. Reconstructive Endoventricular Surgery Returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the Left Ventricle), smatraju se rodonačelnicima savremene, integrativne „3V“ strategije SVR koja podrazumeva simultanu: 1) revaskularizaciju miokarda (eng. „vessel“); 2) korekciju značajne ishemijske mitralne regurgitacije (eng. „valve“) i 3) geometrijsku endoventrikularnu plastiku LV (eng. „ventricle“). Kompletna miokardna revaskularizacija, kao deo „3V“ SVR strategije, treba pre svega, da obezbedi adekvatno snabdevanje udaljenih, neinfarktne zone kiseonikom i hranljivim materijama. Pored toga, insistira se na revaskularizaciji LAD, čak i u slučajevima totalne okluzije i odsustva vijabilnog miokarda prednjeg zida LV. Razlog ovome, leži u tendenciji da se revaskularizuju visoke septalne grane LAD i tako obezbedi doprema krvi do aritmogene, periinfarktne granične zone. Korekcija značajne funkcionalne mitralne regurgitacije, kao deo „3V“ SVR strategije, vrši se u cilju volumnog (i.e. preload) rasterećenja LV, čime se usporava ili, u optimalnim okolnostima, zaustavlja i koriguje postojeće PVR. Shodno mehanizmu nastanka mitralne regurgitacije (IIIb ili/i I po Carpentier-u), najčešće se korekcija vrši endoventrikularnim, subvalvularnim tehnikama (tip IIIb), sa ili bez reduktivne anuloplastike (tip I).

Geometrijska endoventrikularna plastika LV, kao najdelikatnija komponentna integrativne „3V“ SVR strategije, ima za cilj da koriguje promenu veličine, oblika i orijentacije vlakana postinfarktno remodelovane LV (Slika 5). Redukcija veličine (i.e. volumena) LV, na račun ekskluzije nekontraktilnih, infarciranih segmenata u zoni vaskularizacije LAD, uz respektovanje rezidualnog volumena LV, ima višestruko povoljan učinak na njenu funkciju. Najpre, smanjuje se opterećenje LV volumenom, a time i zidni stres u udaljenim, zdravim zonama miokarda, što predstavlja značajan doprinos umanjenu kompenzatorne, neurohumoralne stimulacije i osnovu za usporavanje ili reverziju započetog PVR. Obim redukcije LV je veoma delikatan postupak, jer, sa jedne strane, neophodno je smanjiti zapreminu uvećanu LV, a sa druge, rezidualni volumen LV ne sme da uzrokuje restriktivnu fiziologiju (i.e. dijastolnu disfunkciju) LV. Promena oblika LV, od sferično remodelovanog (romanesknog), ka fiziološkijem, elipsoidnom (gotskom), dovodi osovine ulaznog i izlaznog trakta LV u hemodinamski i reološki povoljniji odnos. Upoznavanjem finije arhitekture miokarda LV, u sklopu koncepta HVMT, objašnjeni su i mehanizmi kojima korekcija narušenog oblika LV utiče na povećanje stepena efikasnosti miokardne kontrakcije (videti kasnije u poglavlju I-6.). Normalna 3D orijentacija miokardnih vlakana unutar komorne miokardne mase, drastično je narušena nakon MI i tokom PVR. Endoventrikularna rekonstrukcija ima za cilj da koriguje narušenu miokardnu arhitekturu u infarktnoj zoni. Imajući u vidu da MI dovodi do trajnog gubitka kontraktilne mase, te da se, u procesu PVR, u infarktnoj zoni odvijaju reparatorni procesi kojima se gubitak miokardne mase zamenjuje fibroznim (a nekada i fibrokalifikovanim) ožiljnim tkivom, ponovno uspostavljanje fiziološke orijentacije miokardnih vlakana zahteva temeljno poznavanje normalne arhitekture i mehanike miokarda (videti kasnije u poglavlju I-6.). Kao *modus operandi* geometrijske endoventrikularne rekonstrukcije LV (Slika 5), danas se koriste brojne modifikacije CEVPP (i.e. Dor-ove operacije) ^(72, 104, 105, 111-113, 119, 120, 167-172).



Slika 5. - Shematski prikaz ključnih koraka standardne SVR, tehnikom modifikovane cirkularne endoventrikularne patch plastike po Vincent Dor-u: **A** - kompletiranje revaskularizacije miokarda i identifikacija postinfarktne asinergije u LAD zoni; **B** – incizija komore u zoni asinergije; **C** – inspekcija LV i evakuacija eventualnih intrakavitarnih tromba; **D** – identifikacija “border” zone i inspekcija interpapilarnog ugla; **E** – Fontan-ov šav “duvankese” duž granice prema zdravom miokardu; **F** – Dacron patch plastika rezidualnog otvora uz deaeraciju LV; **G** – Provera hemostaze i zatvaranje ekskludiranog dela LV uz ojačanje šavne linije Teflon filc-trakama; **H** – Kompletiranje zatvaranja LV uz definitivnu proveru hemostaze; **I** – Konačni izgled LV nakon kompletirane komorne restorativne procedure. Modifikovano prema: http://www.ctsnet.org/sections/clinicalresources/adultcardiac/expert_tech-4.

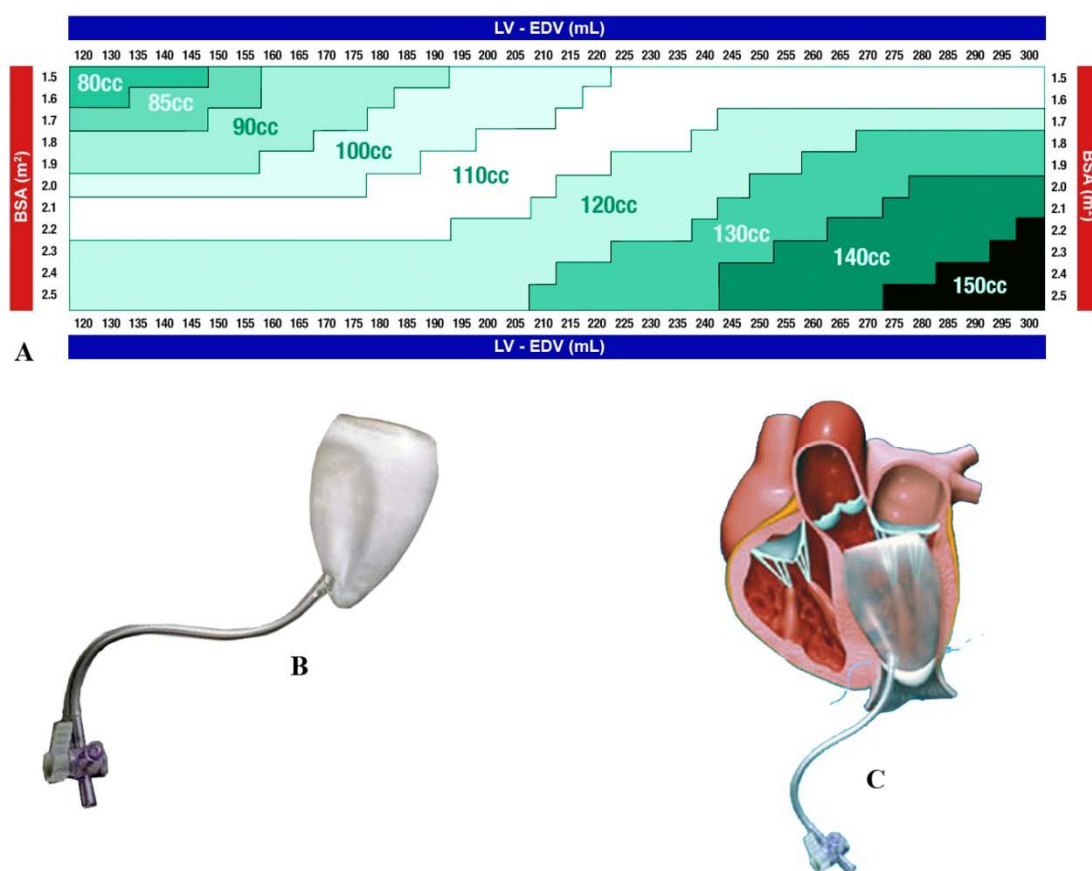
Gerald Buckberg i RESTORE grupa^(169-171, 173) su, inicijalno, u SVR strategiju uveli nekolicinu modifikacija, od kojih se u kasnijoj praksi odustalo. Najpre, procedura koju je grupa nazvala SAVER (eng. surgical anterior ventricular endocardial restoration), podrazumevala je detekciju granične zone MI prednjeg zida palpacijom na kucajućem srcu. Ovaj postupak je, pored opasnosti od akcidentalne vazdušne embolizacije, razvojem savremenih hibridnih dijagnostičkih metoda, sa 3D rekonstrukcijom (e.g. SPECT plus MDCT), postao suvišan. Druga modifikacija je bila vezana za korišćenje prefabrikovanog, komercijalnog, CorRestore[®] (Somanetics Corporation, Troy, MI, SAD) patch-a (Slika 6). Ovaj patch se proizvodi u različitim dimenzijama i sastoji se od glutaraldehidom prezerviranog bovinog perikarda i prstenastog ojačanja koje služi za plasiranje šavova, kojima se patch fiksira duž granične zone (i.e. Fonten-ovog šava). Izvan prstenastog ojačanja postoji višak bovinog perikarda, koji služi za finije korekcije hemostaze. Prednosti CorRestore[®] patcha su vezane za relativnu jednostavnost plasiranja i biološku strukturu materijala koji je u kontaktu sa šupljinom LV. Ozbiljan nedostatak vezan je za sve češće komplikacije u vidu postoperativnih presudoaneurizmi, koje nastaju zbog popuštanja šavnih linija na rigidnom prstenastom ojačanju⁽¹⁷⁴⁾.



Slika 6. - SAVER CorRestore[®] patch. Modifikovano prema referenci⁽¹⁷⁰⁾.

Lorenzo Menicanti i Marisa Di Donato su, 2001. godine (San Donato, Milano, Italija), definisali standardizovanu TRISVR strategiju⁽¹⁷⁵⁻¹⁸⁰⁾. Prefiks „TRI“, u nazivu ove SVR modifikacije, odnosi se na glavne biomehaničke posledice PVR i ciljne komponente endoventrikularne rekonstrukcije: 1) veličinu, 2) oblik i 3) orijentaciju vlakana LV. Ključnu komponentu TRISVR modifikacije predstavlja uvođenje specijalno

dizajniranog intraventrikularnog balona (TRISVR System with Mannequin Endoventricular Shaper[®], Chase Medical, Richardson, TX, USA), po ugledu na originalnu koncepciju Vincent Dor-a. Varijabilna zapremina, standardizovan koničan oblik i pravilna intraoperativna orijentacija ovog balona, uvode u strategiju SVR izuzetno važne principe kvantifikacije i reproducibilnosti. Zapremina balona za konkretnog pacijenta, izračunava se na osnovu nomograma (Slika 7), iz preoperativnih, antropometrijskih karakteristika pacijenta (BSA) i ECHO volumetrijskih parametara LV (LV-EDV).

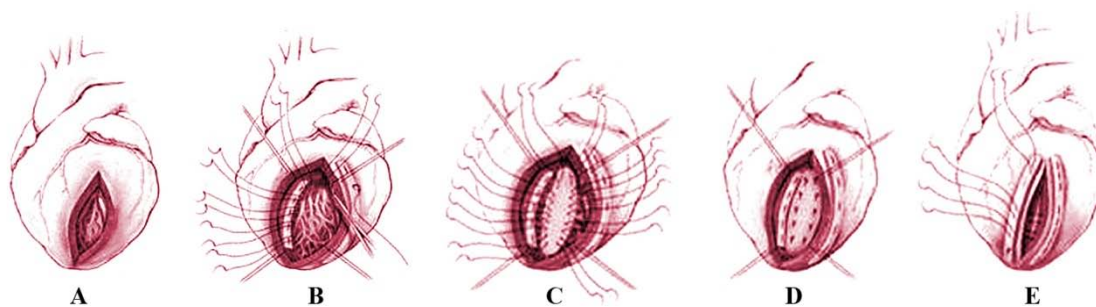


Slika 7. - TRISVR modifikacija SVR sa intraventrikularnim balonom. **A:** Nomogram za izračunavanje zapremine balona. **B:** Inflatabilni intraventrikularni balon. **C:** Ispunjeni intraventrikularni balon in situ. Modifikovano prema referencama^(176, 178, 181, 182).

U nedostatku originalnog inflatabilnog intraventrikularnog balona, mogu se koristiti druga volumetrijska pomagala (e.g. lateks baloni, prst hirurške rukavice, itd.)⁽¹⁸³⁾. TRISVR modifikacija je značajno doprinela poboljšanju rezultata SVR, naročito kod

pacijenata sa umereno dilatiranom LV i blažim oblicima asinergije (akinezija, hipokinezija) antero-apiko-septalnih segmenata, kod kojih ne postoji jasna demarkaciona zona prema zdravom miokardu. Ovom modifikacijom se značajno smanjuje opasnost od postoperativne dijastolne disfunkcije i plućne hipertenzije (preterana redukcija LV) i poboljšava se efikasnost SVR procedure (adekvatna redukcija LV) ⁽¹⁷⁵⁻¹⁸⁰⁾.

Hisayoshi Suma i saradnici (Hayama Heart Centre, Japan) su, 2001. godine objavili rezultate SAVE (eng. septal anterior ventricular exclusion) procedure, koja je kasnije, u čast tvorca koncepcije HVMT (Francisco „Paco“ Torrent-Guasp) dobila eponimnu odrednicu „Pacopexia“ ⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾. Ova tehnika SVR je inicijalno bila namenjena pacijentima sa neishemijskom dilatativnom kardiomiopatijom, kod kojih je stepen fibroze i miokardne disfunkcije bio najizrazitiji u MKP. Kasnije se ova vrsta operacije primenjivala i kod pacijenata sa masivnim septalnim MI. Suština procedure se sastoji u visokom septalnom pozicioniranju ovalnog endoventrikularnog Dacron patch-a (i.e. 1 cm ispod anulusa aortne valvule) i kompletnoj ekskluziji MKP. Endoventrularni patch (obično većih dimenzija nego kod drugih SVR tehnika) se fiksira pomoću Teflon-filc traka, pojedinačnim „U“ šavovima (Slika 8).

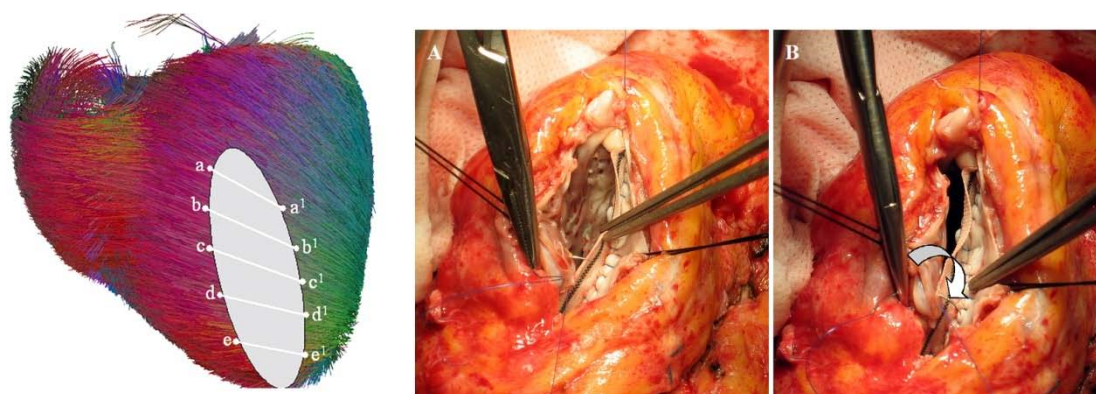


Slika 8. - „Pacopexia“ - SAVE modifikacija SVR (shematski). A: Incizija prednjeg zida LV. B - D: Ekskluzija MKP ovalnim Dacron patch-em. C: Zatvaranje incizije prednjeg zida LV. Modifikovano prema referencama ^(185, 186).

Rezultati ove procedure su, naročito kod pacijenata sa neishemijskom kardiomiopatijom, komparativno bolji, u odnosu na parcijalnu levu ventrikulektomiju (PLV, Randas José Vilela Batista), kojom se redukcija LV vršila klinastim isecanjem interpapilarnog segmenta zadnjeg zida, zajedno sa prvom obtuzno-marginalnom granom

LCA. Batistina procedura je danas, zbog ozbiljnih komplikacija, napuštena⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾. U kontekstu koncepta HVMT, vredno je naglasiti da je modifikacija PLV (eng. „apex sparing PLV“), predložena od strane Torrent-Guasp-a i saradnika (u okviru istraživanja koje je prethodilo ovoj tezi), a koju je u kliničku praksu uveo Masashi Komeda, pokazala superiornije rezultate u odnosu na klasičnu Batista operaciju⁽¹⁸⁷⁾.

Marco Cirillo (Brescia, Italija) je, 2002. godine, formulisao principe, a od 2005. godine, počeo i klinički da primenjuje KISS (eng. keep fibers orientation with strip patch reshaping) modifikaciju SVR⁽¹⁸⁸⁾. Ova tehnika počiva na principima HVMT, a svoju punu validaciju je dobila razvojem DTMRI traktografije. Osnovni princip KISS tehnike podrazumeva da se endoventrikularna rekonstrukcija obavi što je moguće užim Dacron patch-em, te da se prilikom njegove fiksacije za bočni zid (koji ima veću ugaonu zakrivljenost od septuma), respektuje i rekonstruiše predominantni pravac pružanja miokardnih vlakana u zoni rekonstrukcije (**Slika 9**).

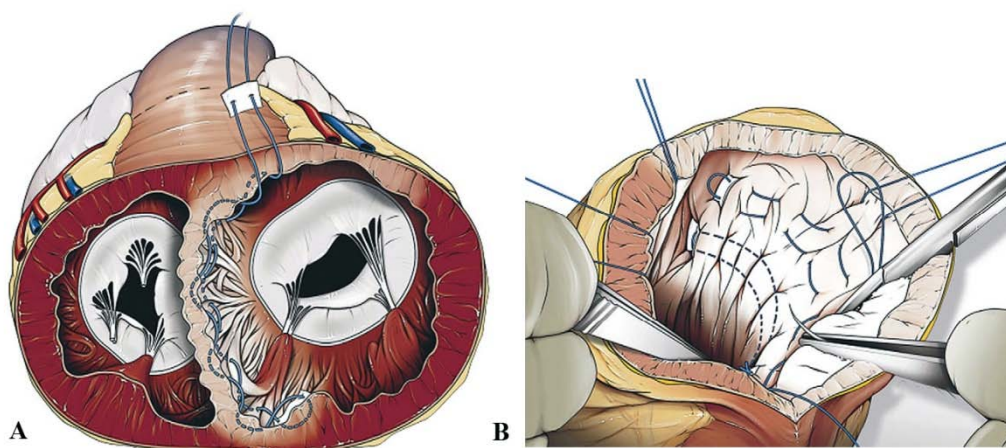


Slika 9. - KISS modifikacija SVR. Levo: DTMRI traktografija LV. Ovalno osenčena zona MI prednjeg zida, sa korespondentnim tačkama septalne i lateralne granične zone, koje definišu normalan pravac pružanja miokardnih vlakana. **Desno:** Sutura linearnog Dacron patch-a, tehnikom asimetričnog nabiranja duž lateralne granične zone (A), pri čemu se teži uspostavljanju prostornog rasporeda korespondentnih tačaka (B). Modifikovano prema referenci⁽¹⁸⁸⁾.

Rao Parachuri (Narayana Hrudayalaya, Bangalore, Indija) je, u periodu 2002. - 2004. godine, klinički primenio tehniku linearne endoventrikularne patch plastike (LEVPP) kao modifikaciju SVR. Ova tehnika je veoma slična KISS proceduri, sa izuzetkom

asimetrične tehnike šivenja linearnog patch-a duž lateralne granične zone. Obe ove tehnike ne koriste Fonten-ov šav niti endoventrikularni balon. Inicijalni rezultati, naročito kod KISS tehnike, govore u prilog veoma uspešne geometrijske rekonstrukcije, sa ranim uspostavljanjem karakterističnih pokreta LV tokom srčanog ciklusa, a naročito pokreta torzije i detorzije, odgovornih za efikasno punjenje i pražnjenje LV.

Paolo Ferrazzi (Bergamo, Italija) i saradnici su, 2004. godine, opisali seriju pacijenata operisanih „horseshoe“ (sr. potkovicica) modifikacijom SVR (po ugledu na originalnu Jatene-ovu tehniku)⁽¹⁸⁹⁾. Ova modifikacija je rezultat prethodnog istraživanja o značaju dijastolnog ekvatorijalnog dijametra LV, koje je pokazalo da ovaj parametar predstavlja važan prognostički faktor za uspešnost SVR. Njegove preoperativne vrednosti ≤ 70 mm ukazuju na odmaklo PVR i lošiju prognozu SVR⁽¹⁹⁰⁾. Sama tehnika podrazumeva upotrebu potkovičastih, semicirkularnih „U“ šavova, kojima se vrši imbrikacija ožiljno izmenjenog septuma uz sukcesivno smanjenje obima LV. Prvi šav se plasira u ekvatorijalnoj zoni LV, u sredini insercije prednjeg papilarnog mišića, a drugi 1 cm distalno, prema apeksu (Slika 10). Kod većih LV, može se koristiti i više od dva potkovičasta šava. Ekvatorijalni šav redukuje obim LV i menja njen oblik u eliptični. Distalni šav dodatno redukuje obim i definiše novi apeks LV. Ova tehnika ne podrazumeva upotrebu endoventrikularnog Dacron patch-a niti Teflon-filc ojačanja kod zatvaranja ventrikulotomije.



Slika 10. - „Horseshoe“ modifikacija SVR. **A:** Transapikalni izgled imbrikacije septalnog ožiljka. **B:** Projekcija iz hirurške perspektive. Ekvatorijalni potkovičasti šav kompletiran, a apikalni u fazi plasiranja. Modifikovano prema referenci⁽¹⁸⁹⁾.

I-5.3.4. Novije, nestandardne metode netransplantacionog hirurškog lečenja ICM

Sve standardne (prethodno opisane), netransplantaciona hirurške metode lečenja ICM, generalno gledano, spadaju u procedure visokog rizika. Potreba da se pacijentima sa ICM pomogne, na manje rizičan način, dovela je do razvoja brojnih, nestandardnih hirurških metoda lečenja. Većina ovih metoda je u fazi kliničkog ispitivanja ili validacije, dok su neke od njih (e.g. dinamska kardiomioplastika) napuštene u ranim fazama kliničke primene⁽¹⁹¹⁾.

U nestandardne hirurške metode se mogu ubrojati^(71, 191-193):

- Dinamska kardiomioplastika (autologni musculus latissimus dorsi)⁽¹⁹⁴⁾;
- Limitiranje kardiomiopatskog komornog remodelovanja (e.g. Acorn CorCap^{®(195)} ili ParaCor^{®(196)} mrežicama, Myosplint^{®(197)} ili Coapsys^{®(198)} podupiračima, CardioClasp^{®(199)} trakama i dr.);
- Perkutano komorsko particioniranje (e.g. CardioKinetix[®] ekspanzibilni endoventrikularni padobran⁽²⁰⁰⁾);
- Regenerativne procedure (transplantacija embrionalnih ili adultnih matičnih ćelija - iz kostne srži, skeletnog mišića ili miokarda)⁽²⁰¹⁾.

I-6. HELIKOIDNA VENTRIKULARNA MIOKARDNA TRAKA TORRENT-GUASPA

„Hirurška procedura može da bude precizna i perfektna jedino ako hirurg koji je radi temeljno poznaje anatomiju, razume poremećaje normalne anatomije patološkim procesom kojim se bavi i poseduje sposobnost da iskoristi anatomske informacije u planiranju i izvođenju hirurške procedure.“

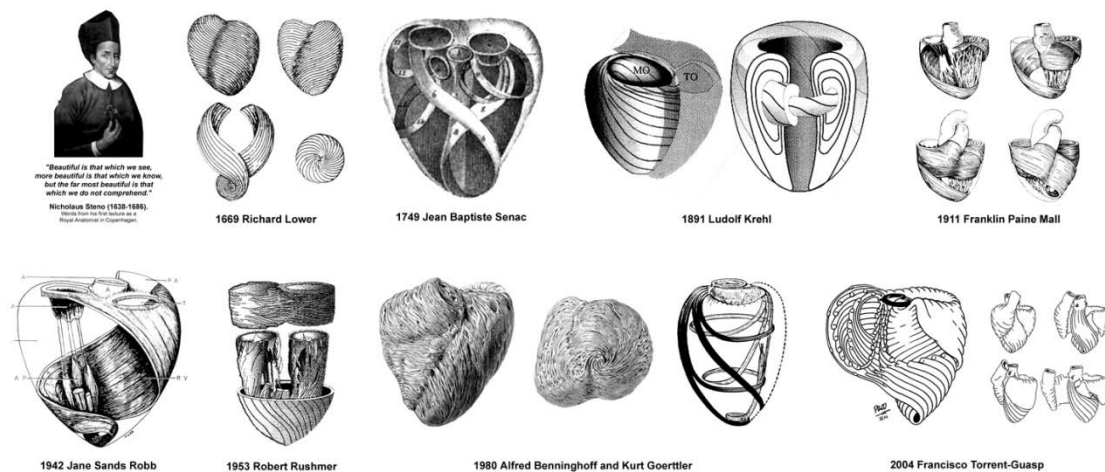
John Webster Kirklin (1917. - 2004.)

Torrent-Guasp-ov koncept HVMT predstavlja značajan napredak u razumevanju ukupne, trodimenzionalne (3D), funkcionalne arhitekture komornog miokarda. Ovaj koncept objašnjava vezu između tkivne arhitekture (forma) i ukupnih elektromehaničkih sila (funkcija), na različitim nivoima biološke organizacije unutar ventrikularne miokardne mase^(4, 109).

Integralna verzija koncepta HVMT je kompletirana 1972., a publikovana daleke 1978. godine (*Torrent-Guasp F. La estructuración macroscópica del miocardio ventricular. Rev Esp Cardiol 1980;33(3):265-87.*)⁽²⁰²⁾.

Prestižna nagrada „Miguel Servetus“ i zvanična kandidatura Torrent-Guasp-a za Nobelovu nagradu iz oblasti medicine i fiziologije, 1974. godine, ilustruju značaj ovog otkrića koje, po mnogima, predstavlja paradigmatični pomak u kardiovaskularnoj nauci, uporediv sa otkrićem cirkulatornog sistema^(4, 105, 106, 109, 203, 204).

Francisco Torrent-Guasp (1931. - 2005.) je, tokom poslednjih pet godina svog života i rada, pod okriljem Odbora za kardiovaskularnu patologiju SANU, oformio istraživački tim, koji je dao značajan doprinos unapređenju koncepta HVMT^(73, 74, 108).



Slika 11. - Pregled istorijata proučavanja arhitekture komornog miokarda⁽⁴⁾.

Miokardne ćelije čine svega trećinu ventrikularne mase, pa ipak, zajedno sa vezivnim tkivom, ekstracelularnim matriksom i koronarnim krvnim sudovima, one formiraju jedinstveni, visoko organizovani pumpni organ, sa perfektnom korelacijom strukture i funkcije na svim nivoima organizacije.

Upoznavanje makroskopske anatomije srca doživljava svoj puni uspon tek u renesansnom periodu, nakon što je danski anatom Niels Stensen 1663. godine ustanovio muskularnu prirodu srca^(4, 109).

U novi vek se ušlo sa kapitalnom bazom saznanja o srčanoj strukturi i funkciji (**Slika 11**), pa ipak, jedan od vodećih anatoma XIX veka, Škotlanđanin James Bell Pettigrew priznaje: *"Raspored ventrikularnih miokardnih vlakana je toliko neobičan i zapanjujući, da se već dugo vremena smatra Gordijevim čvorom anatomije. O kompleksnosti te građe, ne treba reći ništa više od toga, da su Vesalus, Haller i DeBalinville bili nemoćni da je odgonetnu."*⁽²⁰⁵⁾

I-6.1. Nivoi strukturne i funkcionalne integracije komornog miokarda

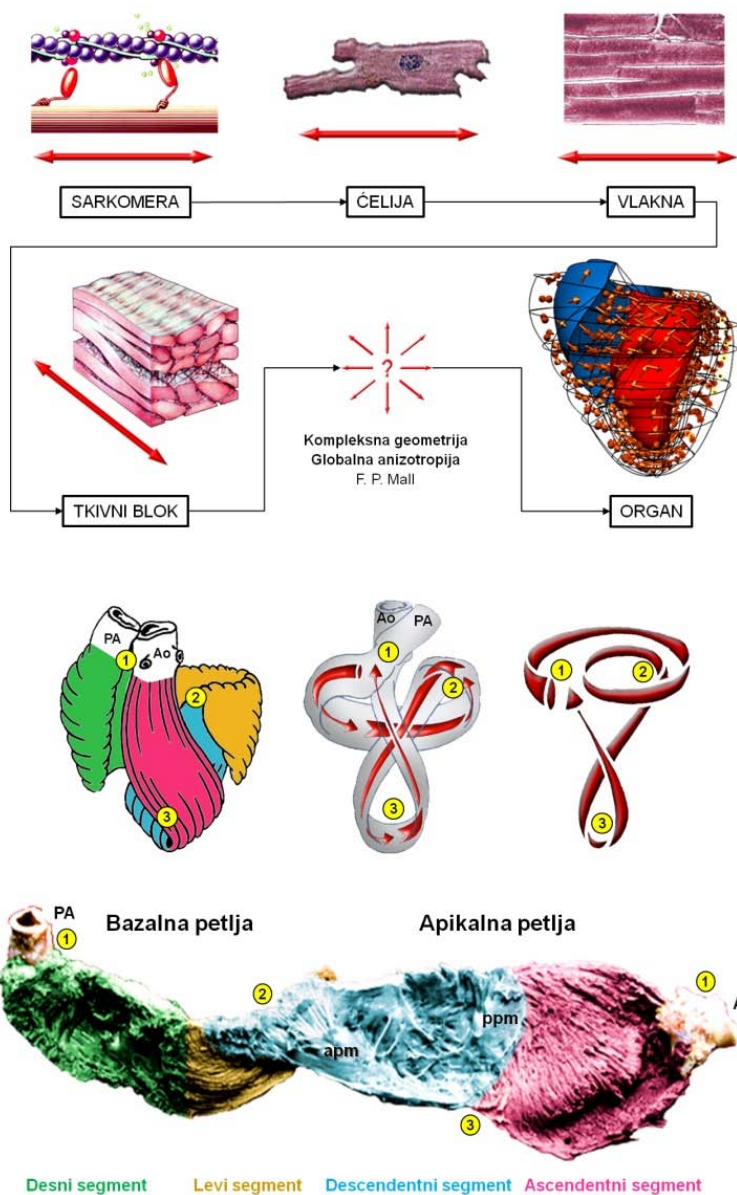
Unutar komorne miokardne mase, struktura svakog pojedinačnog konstituenta (definisana sastavom, veličinom, oblikom, vezama i orijentacijom u 3D prostoru), opredeljuje njegov doprinos globalnoj funkciji komornog miokarda. Pravilno razumevanje svih različitih strukturnih nivoa organizacije, njihova hijerarhija i povezanost u sklopu komorne miokardne mase, predstavlja neophodan prvi korak u razumevanju normalne i patološki izmenjene srčane funkcije (Slika 12).

Nažalost, ova činjenica se, do sada, nije dovoljno uvažavala u istraživačkim krugovima. Takva praksa rezultovala je genezom tri različita, ali ne i međusobno isključujuća koncepta sagledavanja funkcionalne anatomije miokarda: 1) koncept sincicijalne mreže^(206, 207); 2) koncept laminarne organizacije^(208, 209); i 3) HVMT^(4, 5, 107-110, 210-217). Svaki od njih je ispravan do određenog nivoa posmatranja. Međutim, bez integracije preostalih nivoa strukturne organizacije, nijedan od njih nije bio u stanju da definiše globalni, 3D model, koji bi u potpunosti objasnio složenu ventrikularnu funkciju.

Franklin Paine-Mall, jedan od vodećih kardio-anatoma na prelazu iz XIX u XX vek, uvidevši neminovnost postojanja forme, kojom se može objasniti funkcija komora, insistira na tome da: *“...univerzalni obrazac organizacije mora da bude primenjiv na sva komorna miokardna vlakna, povezujući ih u jedan koherentan, jedinstven arhitektonski plan.”*⁽²¹⁸⁾

Arhitektura komora nam dopušta da ventrikularnu miokardnu masu posmatramo kao izvor kompleksnih, međusobno zavisnih vektorskih sila (električnih i mehaničkih), generisanih u različitim prostornim i vremenskim okvirima. Ultimativni smisao ovih vektorskih sila jeste, prevođenje uniaksijalnog skraćenja sarkomera, u svrsishodnu i efikasnu 3D deformaciju komornih šupljina^(162, 219, 220). Kompleksna arhitektura ventrikularne miokardne mase, odgovorna je za postojanje izrazite nehomogenosti u pogledu električnih i mehaničkih dešavanja na mikroskopskom nivou (ćelije i tkiva), što srčanoj funkciji daje prirodu stohastičkog procesa⁽²²¹⁻²²⁵⁾. Međutim, na makroskopskom nivou (organ), ovi stohastički događaji se evidentno harmonizuju, dajući srčanoj funkciji prirodu kontinualnog procesa. Ovakva dijalektička koegzistencija diskretnosti i kontinuiteta, ukazuje na neminovnost postojanja jednog univerzalnog obrasca organizacije, koji sva komorna miokardna vlakna povezuje u jedan koherentan arhitektonski plan, sposoban da objedini brojne dinamičke, stohastičke vektorske sile u

jedan rezultatni ekvivalent, te da proizvede uravnotežen i kontinualan, globalni odgovor organa u celini^(218, 223, 226-228).



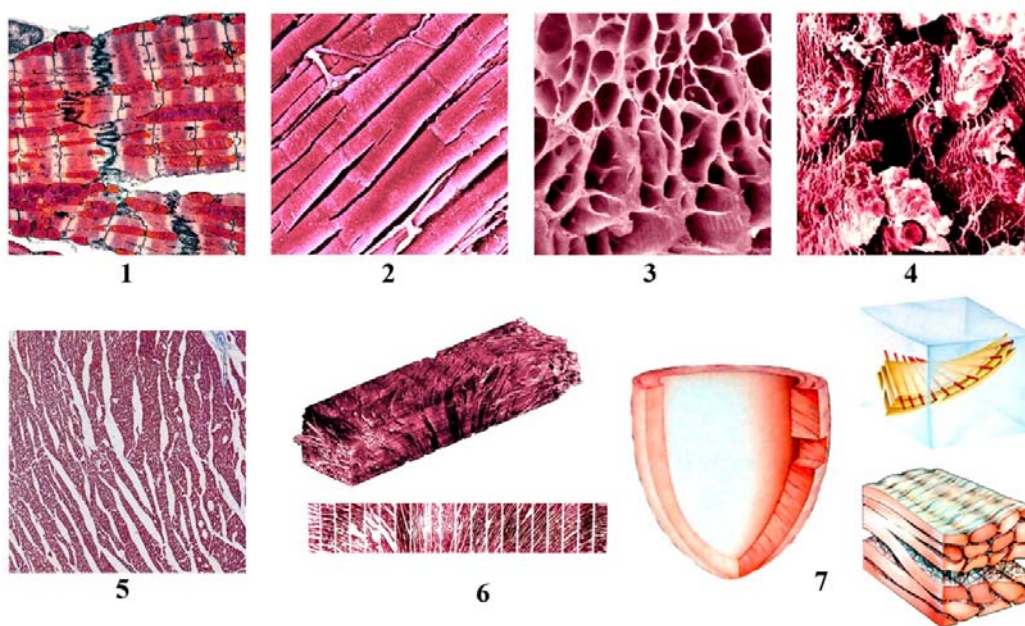
Slika 12. - Hijerarhijski nivoi strukturne i funkcionalne organizacije ventrikularne miokardne mase. **Gore:** Molekularni (sarkomera), celularni (kardiomiocit i vlakna), tkivni nivo (tkivni blok) i stohastički vektori unutar miokardne mase. **Sredina:** HVMT kao trostruki helikoidni prostorno-vremenski kontinuum (tercijerna struktura). **Dole:** Razvijena HVMT (sekundarna struktura). Prema referencama^(4, 109).

I-6.1.1. Celularni nivo

Ventrikularna masa predstavlja heterogenu strukturu, koja se sastoji od: kardiomiocita, elemenata vezivnog tkiva, krvnih sudova, nervnih elemenata i intersticijske tečnosti. Budući da je sastavljen od individualnih, morfološki diskretnih, ali funkcionalno veoma tesno povezanih ćelija, ventrikularni miokard se može smatrati „funkcionalnim sincicijumom”. Pojedinačni ventrikularni „radni“ kardiomiociti su izdužene, razgranate, cilindrične ćelije, čija dužina varira između 50 i 150 μm , a dijametar između 10 i 20 μm . Razgranati produžeci (bočne spojnice) ovih ćelija, svojom spoljašnjom konturom, podsećaju na fasade stepenastih oblakodera, pri čemu se na svakom „platou“ nalazi po jedan umetnuti spojnični disk (discus intercalatus). Svaki komorni kardiomiocit povezan je, u proseku, sa 11 susednih, pri čemu je oko 47% međusobnih veza latero-lateralnog karaktera (bočno povezivanje), a 53% termino-terminalnog (uzdužno povezivanje). Ugao grananja bočnih veza je obično oštar, tako da su međusobno povezane ćelje skoro paralelne. Kompleksna vezivno-tkivna hijerarhija (endomizijum, perimizijum i epimizijum) obezbeđuje kardiomiocitima, vaskularnim i nervnim elementima, specifičnu 3D potporu. Grupe od tri ili više međusobno povezana miocita, okruženih perimizijumom, nazivaju se „miokardnim vlaknima“. Predominantna lokalna orijentacija njihovih uzdužnih osovina, definiše „glavni pravac pružanja vlakana“ (**Slika 12 i 13 - gornji red**). Ova vlakna, kao i njihovi glavni pravci pružanja, jasno su vidljiva već pri makroskopskoj analizi očuvanih komora (nakon uklanjanja masnog tkiva i epikarda)^(162, 229-245).

Sušтина srca je da generiše aktivnu mehaničku silu. Sarkomere predstavljaju jedina mesta na kojima je ovaj zadatak izvodljiv. Longitudinalnim pomeranjem glavnih kontraktilnih proteina, dolazi do izoklinalne promene dužine sarkomera. Oriјentacija rezultantnog vektora sile, stvorenog na ovaj način, poklapa se sa glavnom (longitudinalnom) osovinom kontraktilnih proteina sarkomera. Jačina generisane sile zavisi od kompleksne interakcije sa Z-linijskim proteinima, koji štite sarkomeru od ekscesivnih promena dužine. Proteinski kompleksi Z-linije su povezani sa ćelijskom membranom (kostamerama), a posredno i sa ekstracelularnim matriksom i vezivnim tkivom, što omogućava kardiomiocitima da razmenjuju „informacije“ o aktivnim i pasivnim silama sa okolnim ćelijama. Pored toga, proteinski kompleksi Z-linije su povezani i sa jedrom (posredstvom mišićno specifičnih LIM proteina i drugih

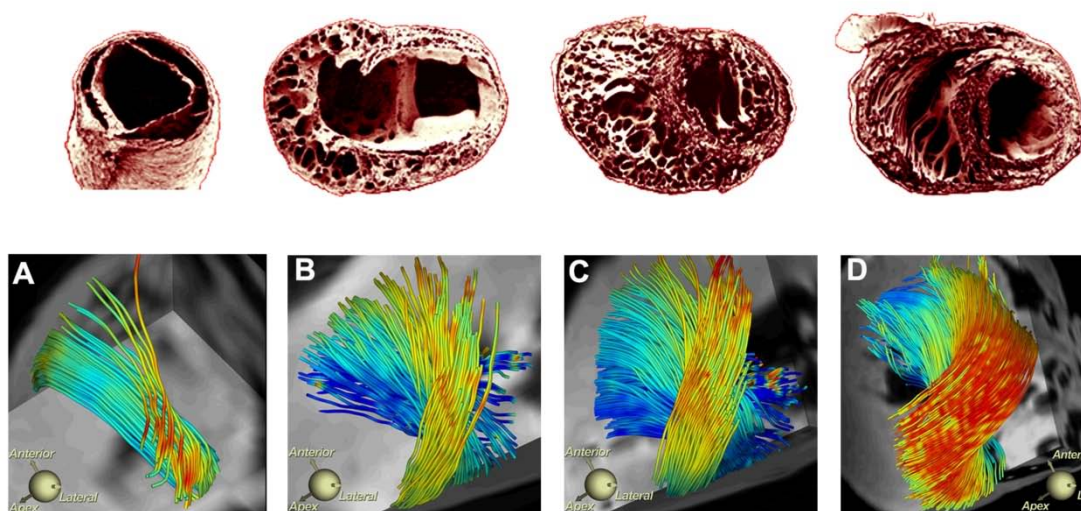
novootkrivenih proteina), koje prevodi ove informacije na jezik genetike, proizvodeći, po potrebi, regulatne i strukturne proteine za kratkoročno i dugoročno prilagođavanje pojedinačne ćelije na sile napetosti i istezanja. Evidentno je da je, trodimenzionalna funkcionalna arhitektura pojedinačne sarkomere, prilagođena funkciji generisanja aktivne mehaničke sile, duž svoje glavne, longitudinalne ose. Prethodna istraživanja su pokazala da se ovo strukturno-funkcionalno prilagođavanje razvija tokom čitavog procesa miofibrilogeneze (Slika 14)⁽²⁴⁶⁾. Funkcionalna arhitektura sarkomera je, po principu „samo-sličnosti“ (eng. self-similarity), primenljiva na svim drugim skalama organizacije miokarda (Slika 12). Analogno prethodnom, „princip longitudinalnosti“ (koji definiše „predominantnost u orijentaciji“ unutar posmatranog strukturnog nivoa) podrazumeva, da se rezultatni vektor mehaničkih i električnih sila, na nivou pojedinačne ćelije i vlakna miokarda, poklapa se sa njihovom longitudinalnom osovinom (Slika 12)^(4, 5, 109).



Slika 13. - Mikroskopski (celularni i tkivni) nivoi organizacije komornog miokarda. Gore: 1-4 – sarkomere, miokardne ćelije, vlakna i ekstracelularni matriks; Dole: 5-7 – tkivni blok sa miokardnim laminama (finite element). Prema referencama^(4, 109).

I-6.1.2. Tkivni nivo

Grupa iz Auckland-a⁽²⁴⁷⁾ je uspjela jasno da definiše jedan viši, laminarni nivo, organizacije ventrikularnog miokarda. Shodno rezultatima istraživanja ove grupe, pojedinačna mišićna vlakna su grupisana u miokardnim laminama, debljine 4 - 6 miocita, odvojenim od ostalih lamina mrežom ekstracelularnog kolagena. Kardiomiociti (i.e. miokardna vlakna) su čvrsto međusobno povezani unutar iste, ali znatno labavije između susednih lamina. Lokalno - orijentacija ravni pojedinih lamina može biti definisana longitudinalnim osovina pripadajućih miokardnih vlakana, a na nivou organa – spiralnom putanjom njihovog transmuralnog grananja kroz masu ventrikularnog miokarda^(4, 5, 108, 109) (Slika 12 i 13 - donji red).



Slika 14. - Embrionalna miokardna fibrilogeneza. **Gore:** Sukcesivna proliferativna kompaktizacija i helikoidalizacija komornih miokardnih vlakana (pileći embrion). **Dole:** DT-MRI tokom miokardne fibrilogeneze (postepeno uvećanje broja i prostorna, helikoidna reorganizacija miokardnih komornih vlakana). Prema referencama^(248, 249).

Značaj ovog nivoa organizacije miokardnog tkiva, proizilazi iz evidentne (kako morfološki tako i funkcionalno) transferzalne anizotropije, u pogledu lokalne distribucije uzdužnih osovina mišićnih vlakana. Postojanje lamina unutar ventrikularne mase, deluje kao logična morfološka posledica embrionalne kompakcije miokarda, praćene trans-epikardnom (proepikardnom) proliferacijom, koja snabdeva miokardnu masu neophodnom vaskularnom mrežom^(246, 250, 251). Helikoidni, transmuralni način preklapanja laminarnih ravni (jasno vidljiv u procesu kompakcije miokarda) (Slika 14),

obezbeđuje osnovu za razumevanje koncepta „spirala unutar spirale“ (spirale vlakna i lamina unutar spirale HVMT), koji predstavlja strukturnu osnovu za izuzetno visoku mehaničku efikasnost srčanih komora^(4, 5, 105, 108, 109).

Koncept „miokardnih lamina“ se savršeno uklapa u integraciju forme i funkcije miokarda na nivou tkivnog bloka^(208, 247, 252, 253). Tkivni lamelarni blok, na taj način, predstavlja osnovnu jedinicu (eng. finite element) kompleksne geometrijske strukture, koja služi kao osnova za formulaciju matematičkog modela srčanih komora^(254, 255)

(Slika 13). Međutim, zbog naglašene lokalne i globalne anizotropije, ni histološka, a ni logika tkivnog bloka, ne mogu biti jednostavno primenjena na nivou celog organa, da bi se dobio adekvatan, globalni, 3D model srčanih komora^(4, 5, 109, 256) **(Slika 12)**.

I-6.1.3. Nivo organa

Kao što je zapaženo od strane brojnih istraživača, a kvantitativno demonstrirano Streeter-ovim serijskim histološkim sekcijama slobodnog zida komora - miokardna vlakna postepeno menjaju svoj pravac pružanja, idući od epikarda ka endokardu. Subepikardna vlakna postaju subendokardna, nakon helikoidnog preklapanja u okolini prirodnih srčanih otvora^(219, 244, 245).

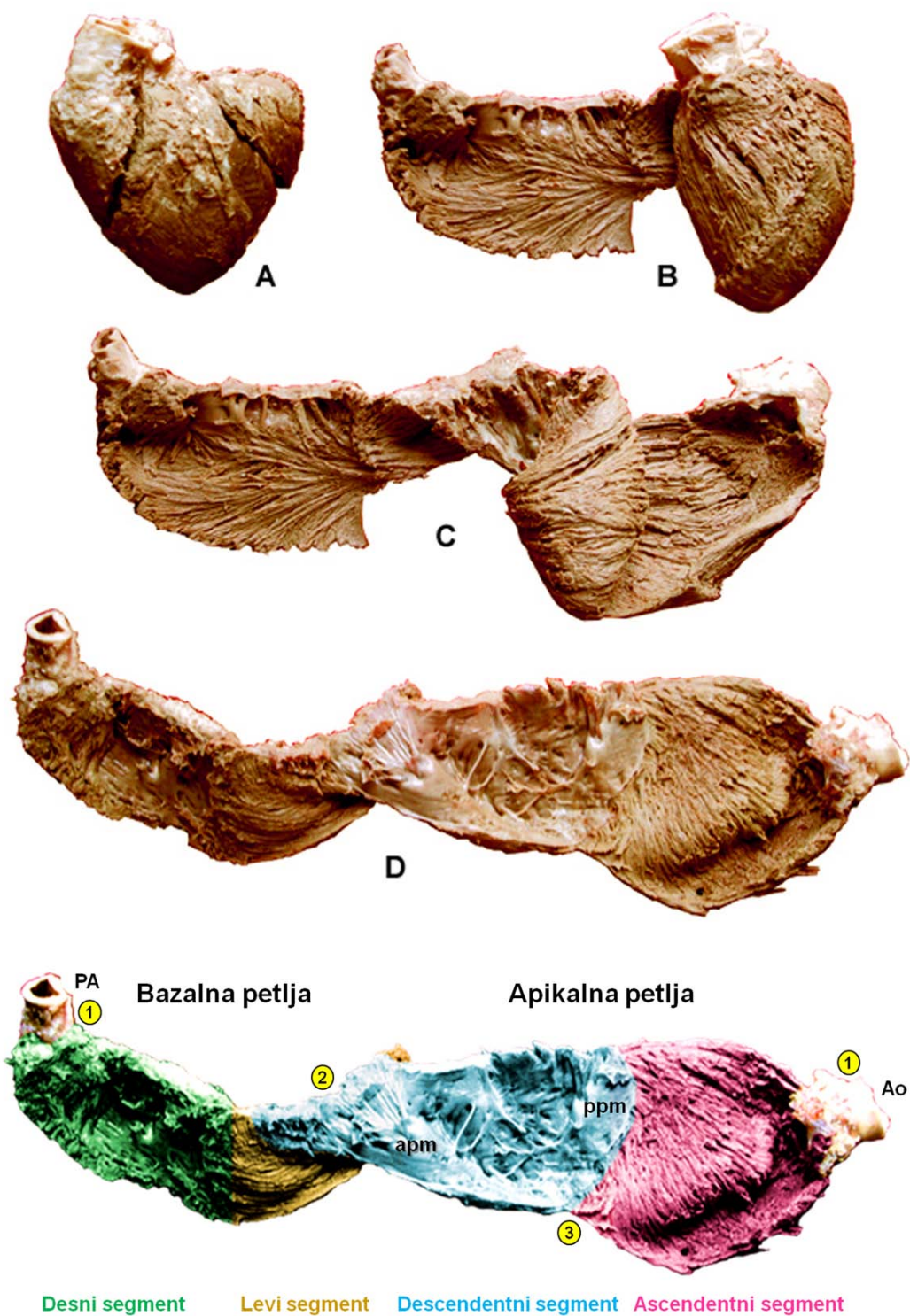
Anatomska disekcija HVMT po Torrent-Guaspu, prevazilazi faktičke teškoće koje proističu iz izuzetno kompleksne i anizotropne arhitekture miokarda, sledeći u svakom trenutku princip predominantnog pravca pružanja vlakana, koji definiše njihov jedinstveni funkcionalni (vektorski), a ne eklektični (diskretni) identitet unutar ventrikularne miokardne mase. Usvajanjem ovog reproducibilnog statističkog kriterijuma, nije bilo teško razumeti i dokazati da miokardna vlakana imaju veoma doslednu i komparabilnu organizaciju, u normalnim srcima, unutar iste biološke vrste^(4, 5, 108, 109).

Francisco Torrent-Guasp je došao do zaključka, da unutar komornog miokarda postoje tri glavne spirale miokardnih vlakana: 1) kono-trunkalna, 2) bazalna (centralna) i 3) apikalna. Logično je bilo da se „ispravljanjem“ ovih glavnih spiralnih zavoja, može doći do linearne, sekundarne strukture komornog miokarda. Filogenetske i ontogenetske studije, koje su prethodile otkriću HVMT, ukazivale su da je „početak“ (plućna arterija) i „kraj“ (aorta) zatvorene linearne strukture komornog miokarda, zapravo, konotrunkalna spirala. U razvijenoj formi HVMT, zbirni vektor komornih miokardnih vlakana, koji definiše njihov predominantni pravac unutar ventrikularne miokardne mase, pruža se od plućne arterije sa jedne, do aorte sa druge strane. Trostrukim spiralnim uvijanjem ove linearne strukture u prostoru (ontogeneza, eksperiment), nastaje tercijerna struktura, helikoid, u okviru kojega se opet jasno mogu definisati dobro poznate srčane strukture (RV i LV, MKP, trikuspidno i mitralno ušće, srčani vrh, plućna arterija, aorta)^(4, 5, 108, 109).

Arbitrarno, HVMT se deli na dve petlje - bazalnu i apikalnu, od kojih svaka ima po dva segmenta (**Slika 15**). Bazalna petlja, poput obruča, obuhvata neseptalne delove atrio-ventrikularnih ušća (trikuspidnog i mitralnog). Desni segment ove petlje gradi slobodni zid i izlazni trakt RV, pružajući se od prednje do zadnje međukomorne brazde. Levi segment bazalne petlje se direktno nastavlja na desni i učestvuje u građi bazalnog dela

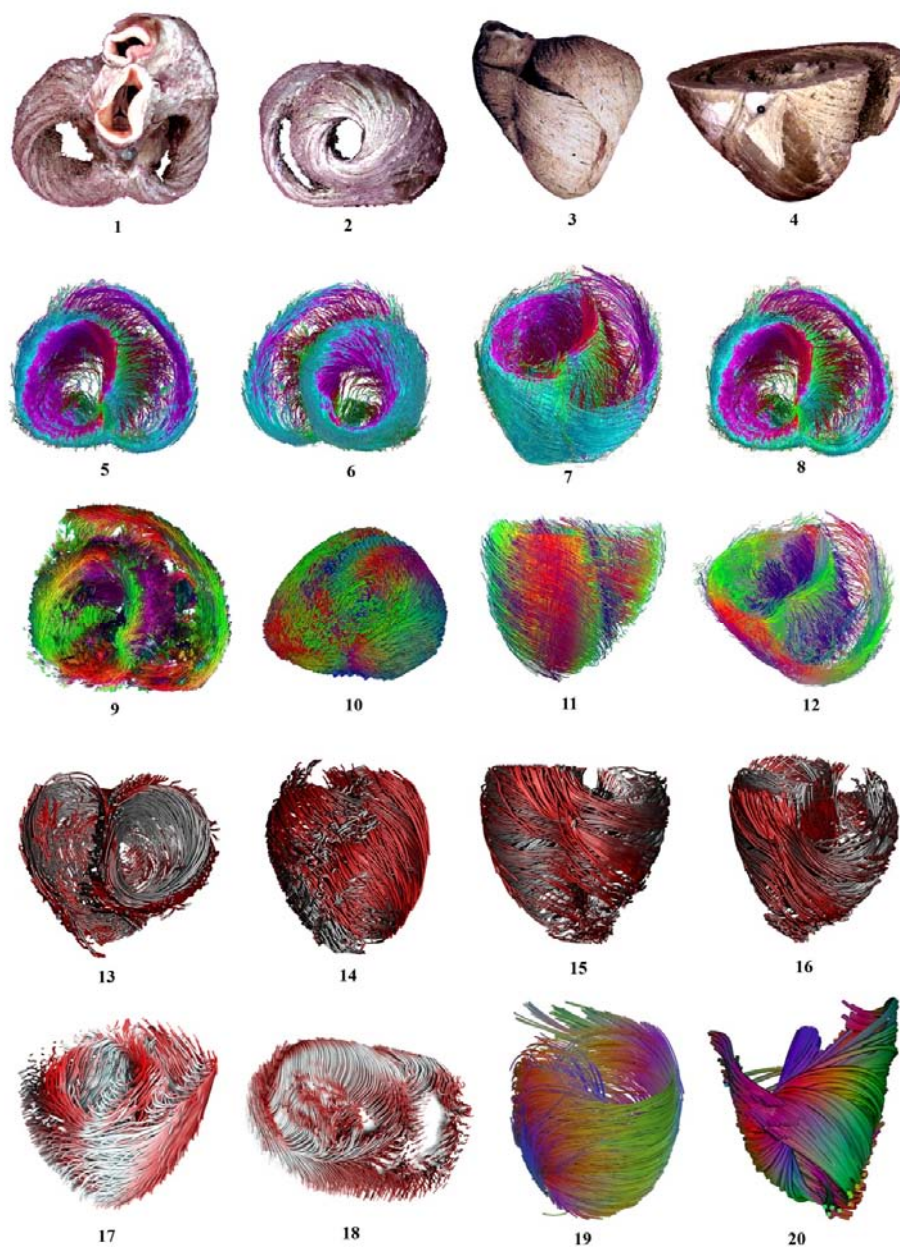
slobodnog zida LV. U predelu levog fibroznog trigonuma (projekcija prednjeg papilarnog mišića), vlakna levog segmenta prave spiralni zaokret od 180° , gde se, ponirući u subendokardnu zonu (prelaz bazalne u apikalnu petlju), nastavljaju vlaknima descendentnog segmenta apikalne petlje. Ovaj segment se, praveći spiralni zaokret od 90° oko vrha srca (vortex cordis), nastavlja ascendentnim segmentom apikalne petlje^(4, 5, 108, 109).

Veoma je važno naglasiti da podela HVMT na petlje i segmente, ne podrazumeva njihovu strukturnu niti funkcionalnu izolovanost i nezavisnost od ostatka miokardne mase, već samo didaktički naglašava predominantnost i najznačajnija mesta promene pravca pružanja miokardnih vlakana u sklopu celokupne miokardne mase komora^(4, 5, 108, 109).



Slika 15. - Najvažnije faze u disekciji HVMT A-D: (goveđe srce). Segmentna anatomija HVMT: apm - prednji papilarni mišić; ppm - zadnji papilarni mišić; PA, plućna arterija; Ao, aorta; 1 – konotrunkalna; 2 – bazalna; 3 – apikalna spirala. Prema referencama ^(4, 5, 108, 109)

Usavršavanje tehnike akvizicije i obrade podataka dobijenih difuziono-tenzornom magnetno rezonantnom vizualizacijom (DT-MRI), potvrdilo je validnost koncepta HVMT (Slika 16).

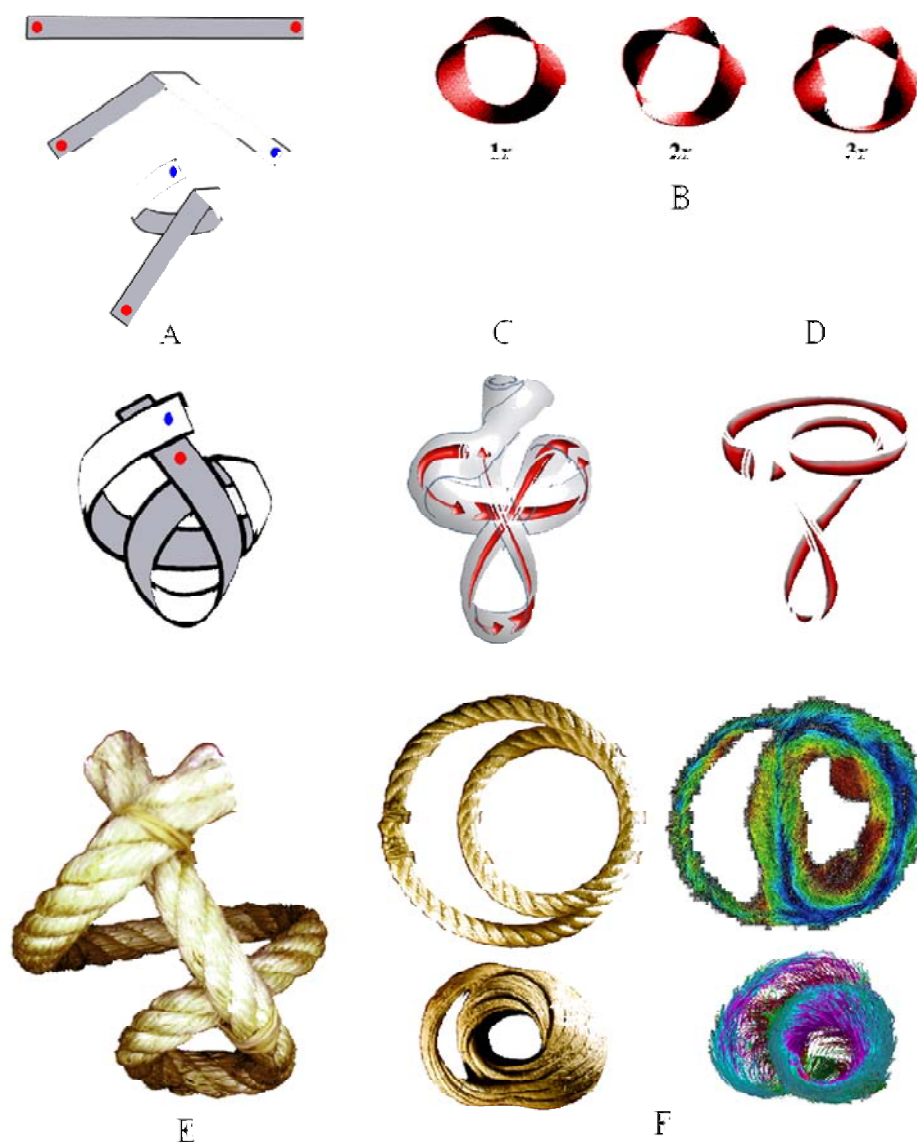


Slika 16. - Arhitektura komornog miokarda na nivou organa. 1-4 – Anatomski preparati HVMT (goveđe srce); DT-MRI traktografija komornog miokarda: 5-12 - *CalTech* - Leonid Zhukov, Alan H. Barr; 13-16 - *Berkeley* - Damien Rohmer, Arkadiusz Sitek; 17-20 - *Inria* - Damien Rohmer, H. Lombaert. Prema referencama^(253, 257, 258).

Primenom DT-MRI tehnologije, bilo moguće obezbediti preciznu rekonstrukciju arhitekture intaktnih komora, uz 3D rekonstrukciju (traktografija) orijentacije i pravca pružanja miokardnih vlakana i slojeva unutar komorne miokardne mase ^(248, 253, 257-259).

Koncept HVMT, na specifičan način, definiše glavne kumulativne vektore, kao obrazac integraciju tkivne arhitekture (forma) i ukupne sile generisane unutar ventrikularne miokardne mase (funkcija). Na taj način, HVMT koncept nudi razumno objašnjenje najvažnijih mehaničkih dešavanja u toku srčanog ciklusa. Arbitrarno, postoje četiri glavna krivolinijska prostorna vektora unutar ventrikularne miokardne mase, imenovana po odgovarajućim segmentima HVMT. Prema svojoj predominantnoj orijentaciji u 3D prostoru, grupisani su u dva homologna para, analogno odgovarajućim petljama HVMT. Kao idealizovana aproksimacija realnosti, koncept HVMT integriše ventrikularnu formu i funkciju u jedan zbirni, helikoidni, 3D vektor ^(4, 5, 108, 109) **(Slika 12 i 17)**.

Po analogiji sa geometrijski neorijentabilnim površinama (Moebiusova traka) ^(260, 261), kakvu predstavlja složena 3D arhitektura komornog miokarda, a radi boljeg razumevanja značaja principa „spirala unutar spirale“, Torrent-Guasp je izradio elegantan HVMT model od papirne trake ^(4, 5, 108, 109) **(Slika 17)**. Spiralnim uvrtnjem ove 2D trake za 180° (jednokratnim ili višekratnim) i naknadnim spajanjem njenih krajeva, evidentno dolazi do eliminacije jedne dimenzije u 3D prostoru, što je prema Einstein-u, moguće samo u zakrivljenom prostorno-vremenskom kontinuumu ^(260, 261). Shodno ovoj analogiji, zbirni, helikoidni, 3D vektor HVMT, predstavlja trostruko uvrnutu Moebiusovu traku. Elektro-mehanička zbivanja unutar ovako organizovane strukture, odvijaju se kontinuirano u zakrivljenom prostoru i vremenu ^(4, 5, 108, 109).

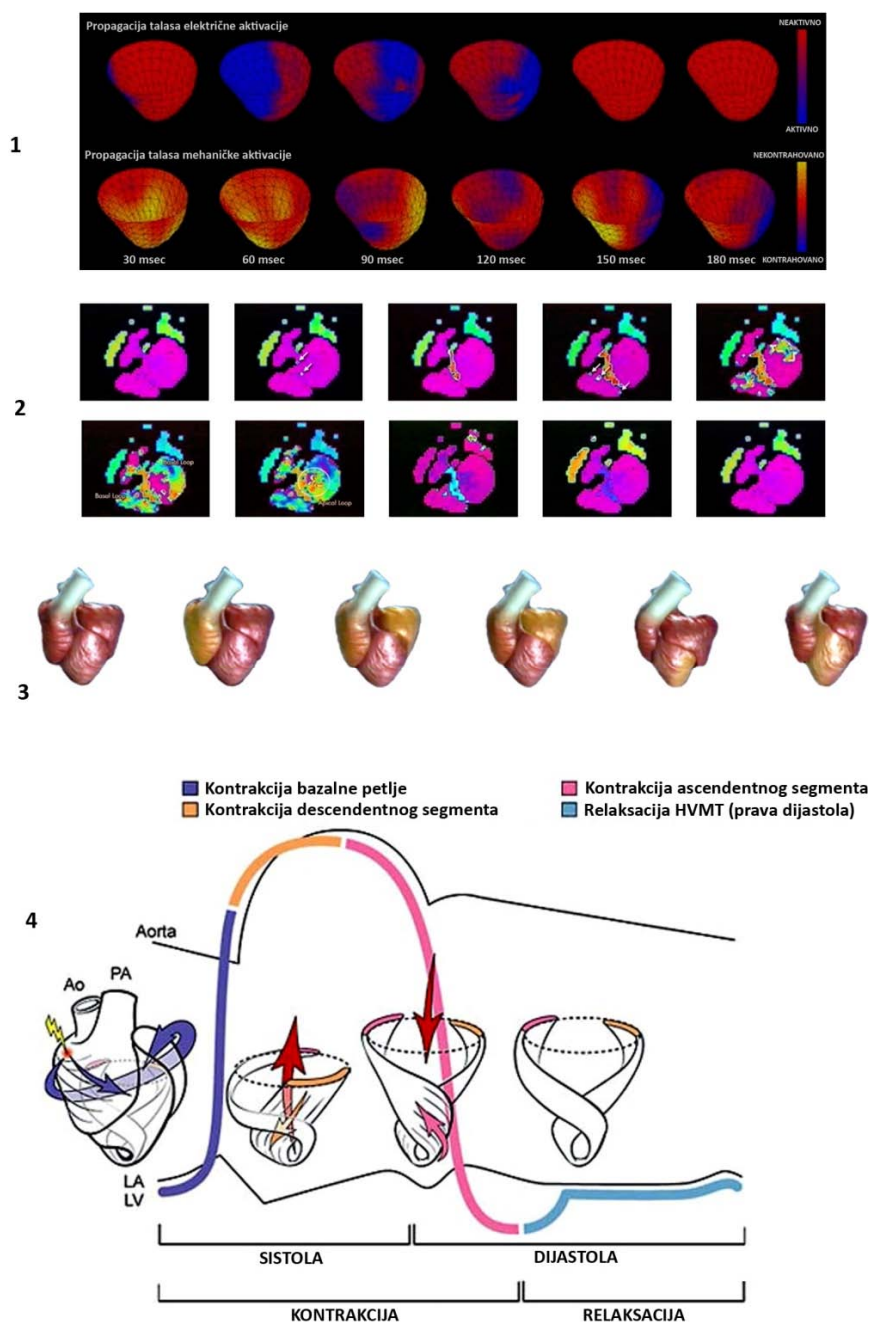


Slika 17. - HVMT kao geometrijski neorijetabilna struktura: **A** – Trakasti model HVMT i prostorna helikoidalizacija; **B** – Moebiusova traka; **C i D** – HVMT kao prostorno vremenski kontinuum (zbirni vektor forme i funkcije HVMT); **E** – “Spirala unutar spirale” (HVMT predstavljena 3D modelom užeta); **F** – Analogije modela i realne strukture HVMT. Prema referencama^(4, 109).

Odgovarajuća matematička formulacija ovog zbirnog vektora, kao prostorno-vremenskog kontinuuma, može dovesti do nove konstitutivne jednačine ventrikularnog miokarda, kojom se prevazilaze ograničenja u aktuelnim pokušajima izrade matematičkog modela srca^(208, 255, 262-264).

I-6.2. Istraživačke i kliničke implikacije koncepta HVMT

U domenu fundamentalnih istraživanja, valjanost Torrent-Guaspovog koncepta potvrđena je u brojnim eksperimentima, vezanim za genezu i propagaciju elektromehaničkih događaja u komornom miokardu^(221, 265-268). Vremenski i prostorni obrasci električnog podražaja i mehaničke aktivacije komornog miokarda se evidentno ne poklapaju, pre svega, zbog različite brzine širenja impulsa kroz delove srca nejednake debljine i rasporeda vlakana. Sekvecijalnom Furije-ovom analizom ekvilibrijumske radionuklidne angiokardiografije (MUGA scan) i ehokardiografskim ispitivanjima sa sonomikrometrijskim kristalima, kod normalnih ispitanika, potvrđeno je da se talas miokardne kontrakcije sukcesivno pomera duž segmenata HVMT^(226, 267, 269-271) (Slika 18). Ovakvo prostiranje mehaničke aktivacije u vremenu i prostoru, objašnjava ključne pokrete komora tokom srčanog ciklusa: 1) sužavanje; 2) skraćenje i torzija (kompresija i istiskivanje krvi - klasična sistola); 3) izduživanje i detorzija (dekompresija i usisavanje krvi - klasična dijastola); i 4) širenje (pasivno punjenje - klasična dijastaza - prava dijastola)^(4, 5, 108, 109).



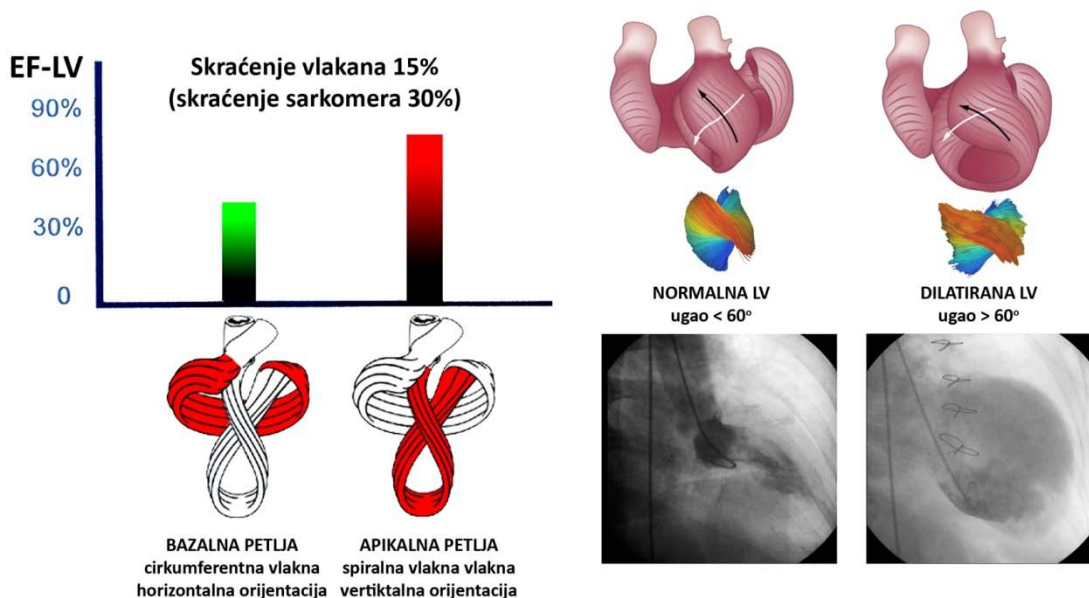
Slika 18. - Električna i mehanička zbivanja u komornom miokardu. **1** – Vremenska razlika električne (gore) i mehaničke (dole) aktivacije komornog miokarda; **2** – MUGA scan propagacije mehaničke aktivnosti komornog miokarda; **3** – Sukcesivna segmentna mehanička aktivacija komornog modela na 3D modelu HVMT; **4** – Novi koncept srčanog ciklusa (aktivna dijastola). Kontraktacija ascendentnog segmenta HVMT generiše sukcioni pritisak u fazi izovolumetrijske relaksacije. Prema referencama (4, 5, 108, 109).

Najvažnija klinička implikacija ovih saznanja, vezana je za potpuno novo objašnjenje dijastolne funkcije srca, kao i za objašnjenje mehanizma koji poboljšava efikasnost sistolne funkcije srca. Nekada se smatralo da se komore pune isključivo pasivno – elastičnom reformacijom prethodno istegnutih vezivnih struktura i gradijentom pritiska između pretkomora i komora. Koncept HVMT je pomogao da se dijastolna funkcija zdravog srca shvati kao aktivan proces, tokom kojega kontrakcija ascendentnog segmenta apikalne petlje HVMT dovodi do aktivnog usisavanja (sukcije) krvi, u fazi brzog punjenja komore. Kontraktilna slabost ovog segmenta (e.g. antero-septalni MI) najpre uzrokuje dijastolnu, a zatim i sistolnu slabost komore^(4, 5, 108-110, 272-275) **(Slika 18 i 19)**.

Ultimativni smisao komplikovane arhitekture miokardnih vlakana ogleda se u prevođenju uniaksijalnog skraćenja sarkomera u 3D deformaciju komornih šupljina. Sistolna efikasnost normalnog komornog miokarda se, do sada, nije mogla objasniti činjenicom da, ukupnim skraćenjem sarkomera za svega 30% i vlakana za 15%, srce može da ostvari ejectionu frakciju koja zadovoljava potrebe organizma. Arhitektura komornog miokarda i sekvenca mehaničke aktivacije, objašnjena u konceptu HVMT, ne samo da je omogućila razumevanje ovako visokog stepena korisnog dejstva, već je omogućila i bolje razumevanje mehanike srčanog popuštanja^(4, 5, 108, 109).

Sferično remodelovanje komora, koje se sreće u završnim stadijumima mnogih srčanih oboljenja, menja međusoban odnos komornih spirala miokarda i većinu vlakana dovodi u manje efikasan, horizontalan položaj **(Slika 19)**. Takvo srce gubi mogućnost da se efikasno isprazni - pokretima „uvrtanja“ (torzije) i napuni – pokretima „odvrtanja“ (detorzije). Elegantna analogija ovakvog stanja je pokušaj ceđenja mokrog peškira. Ako peškir pokušamo da iscedimo samo stezanjem – količina vode koja ostaje u njemu je mnogo veća, nego ako pokušamo da ga iscedimo uvrtnjem suprotnih krajeva^(4, 5, 108, 109). Na temelju saznanja o HVMT, modifikovane su i unapređene brojne hirurške metode, kojima se poboljšava mehanička efikasnost srca^(104-106, 113, 276). Ove metode, u svojoj osnovi, koriguju veličinu, oblik i pravac pružanja miokardnih vlakana (e.g. SVR i dr.), a pored toga, korekcijom funkcionalnih regurgitacija (A-V anuloplastike i dr.), smanjuju volumno opterećenje komore. Većina procedura u sklopu SVR, fokusirana je na korekciju remodelovane apikalne petlje HVMT, dok su A-V anuloplastične

procedure bazirane na principu redukcije obima i stabilizacije bazalne petlje HVMT (koja, poput obruča, obuhvata neseptalne delove A-V ušća).



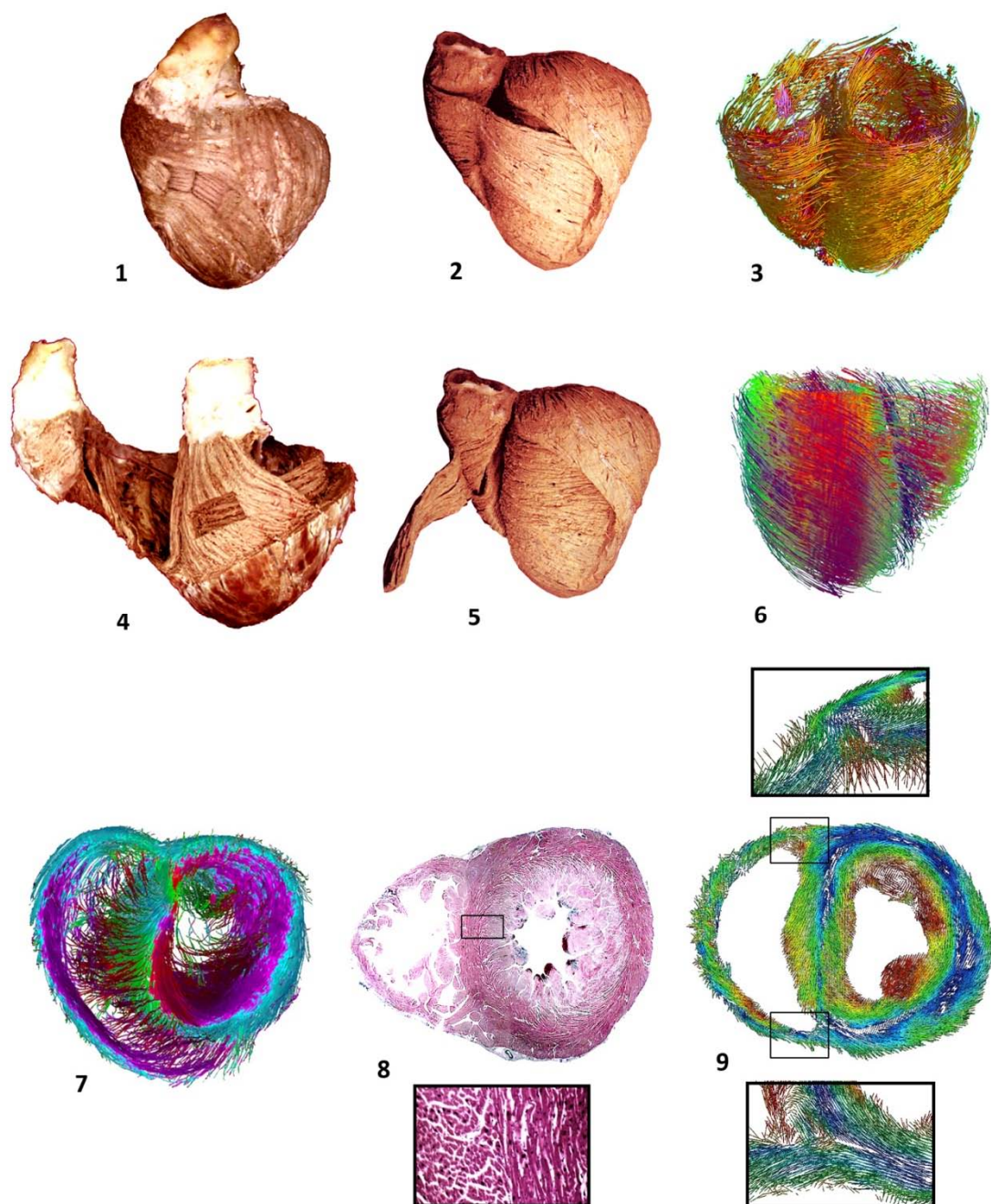
Slika 19. - Uticaj prostorne organizacije komornih miokardnih vlakana na efikasnost pumpne funkcije srca (u normalnim i patološkim stanjima). Najveći stepen korisnog dejstva imaju normalna spiralna vlakna apikalne petlje (ugao ukrštanja $< 60^\circ$). Dilatirana, remodelovana LV (ugao ukrštanja $> 60^\circ$), ponaša se kao bazalna petlja i gubi sposobnost torzije i detorzije. Prema referencama ^(105, 276).

I-6.3. Međukomorna pregrada u konceptu HVMT

Desna i leva srčana komora, pored činjenice da, tokom filogeneze i ontogeneze, nastaju iz jedinstvenog morfogenetskog prekursora (srčani tubus), razvijaju se u dve, strukturno i funkcionalno, evidentno različite strukture. Sholastički i didaktički razlozi su ovu opservaciju produbili do tradicionalne, plastične podele na *"desno i levo srce"*, koja je otežavala, pre nego olakšavala, pravilno razumevanje tesne embriogenetske, strukturne, mehaničke, električne i metaboličke povezanosti RV i LV srca^(250, 277). I pored drastične razlike u mišićnoj masi i geometriji šupljina koje ograničavaju, *"dva srca ipak kucaju kao jedno"*⁽²⁷⁸⁾, zahvaljujući specifičnoj spiralnoj arhitekturi mišićnih vlakana, a pre svega, zahvaljujući postojanju i građi međukomorne pregrade (MKP). Poznavanje intrinzične mioarhitekture MKP, kao i odnosa njenih mišićnih vlakana sa slobodnim zidovima RV i LV, predstavlja neophodan inicijalni korak za razumevanje njihove strukturno-funkcionalne zavisnosti i integrisanosti. U skladu sa prethodnim, Ernst Heinrich Weber (1795.–1878.), nemački fiziolog, upozoravao je da: *"razumevanje srčanog mišića neće biti moguće, sve dok se potpuno ne razjasne odnosi mišićnih vlakana u međukomornoj pregradi"*⁽²³⁹⁾.

Do pojave koncepta HVMT, MKP je veoma retko bila predmet temeljnih strukturnih i funkcionalnih istraživanja^(109, 279-282). Stari anatomi su ispravno uočili postojanje septalnog ukrštanja miokardnih vlakana, ali nisu uspeali da objasne pravu prirodu i razloge njegovog nastanka, tako da je veoma dugo, funkcionalno i klinički, MKP smatrana homogenom anatomskom i funkcionalnom celinom^(4, 5, 108, 109). I danas se, u mnogim kapitalnim kliničkim udžebenicima, poput "Ehokardiografije" Harvey Feigenbauma⁽²⁸³⁾, "svetla linija" u sredini MKP, često opisuje kao: *"eho nepoznatog porekla ili artefakt"*.

Na bazi opštih i specijalnih disekcija srčanih preparata različitih vrsta, nedvosmisleno je pokazano da u formiranju MKP učestvuju mišićna vlakna obe srčane komore. Anatomske i histološke studije, u sklopu proučavanja koncepta HVMT, potvrdile su troslojnu strukturu MKP^(4, 5, 108, 109). Za razumevanje porekla, pravca pružanja i odnosa miokardnih vlakana, koja učestvuju u formiranju MKP, pored poznavanja bazične anatomije HVMT, neophodno je i razumevanje specifičnih anatomskih odnosa vlakana u predelima prednje i zadnje međukomorne brazde (MKB). (Slika 20).

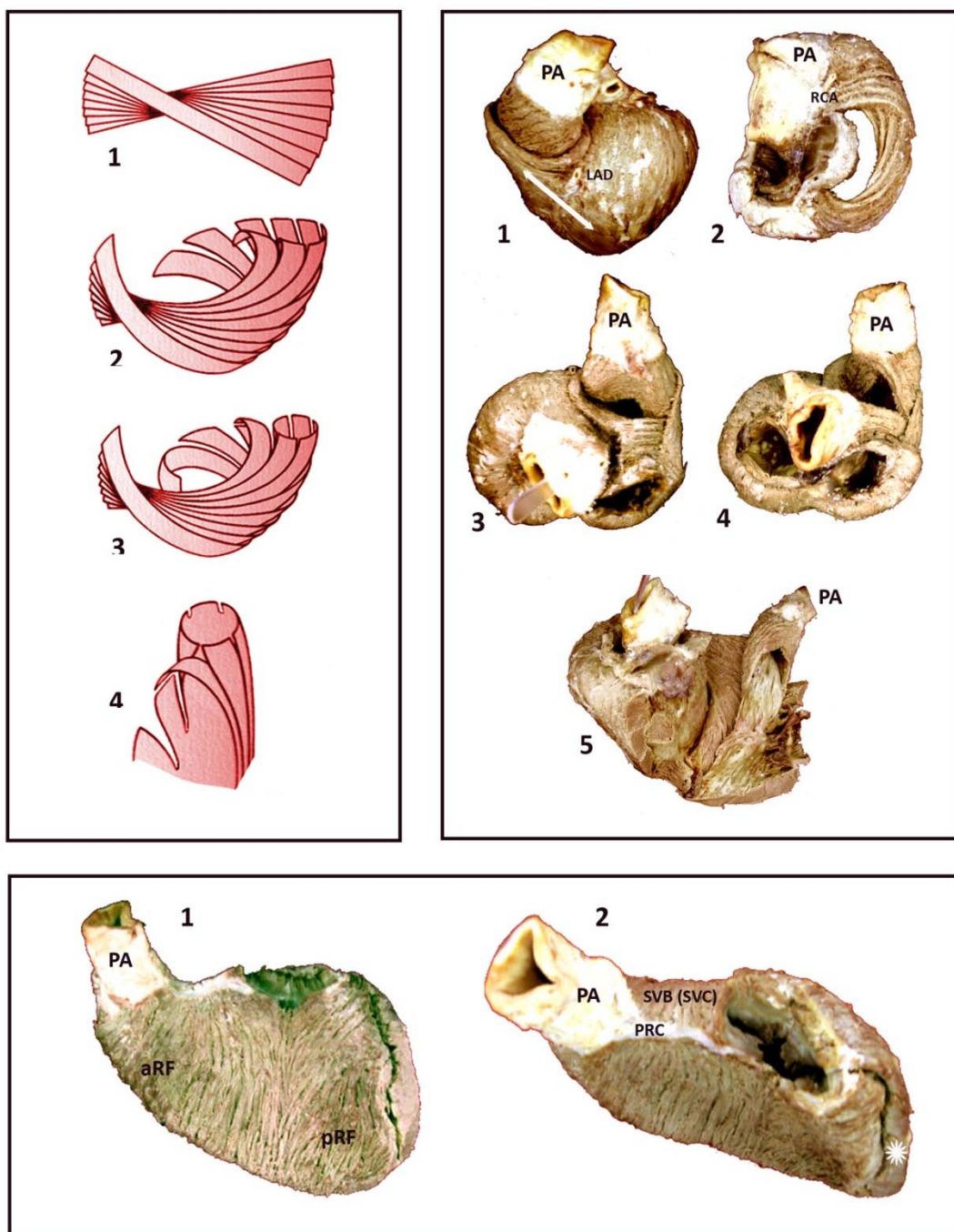


Slika 20. - MKP. Prednja i zadnja međukomorna brazda. 1-3 – Prednja međukomorna brazda; 4-6 – Zadnja međukomorna brazda; 7-9 – Troslojna građa MKP sa rasporedom vlakana u međukomornim brazdama. Prema referencama ^(4, 5, 108, 109).

Prednja MKB (sulcus interventricularis anterior) je spolja vidljiva projekcija prednje linije razgraničenja RV i LV srca. Nakon uklanjanja masnog tkiva i LAD arterije, na preparatu srca, moguće je pažljivom, specijalnom disekcijom miokardnih vlakana,

poštujući predominantni pravac njihovog pružanja (koji se poklapa sa uzdužnom osovinom vlakana), konstatovati nekolicinu veoma važnih anatomskih činjenica (Slike 20-23):

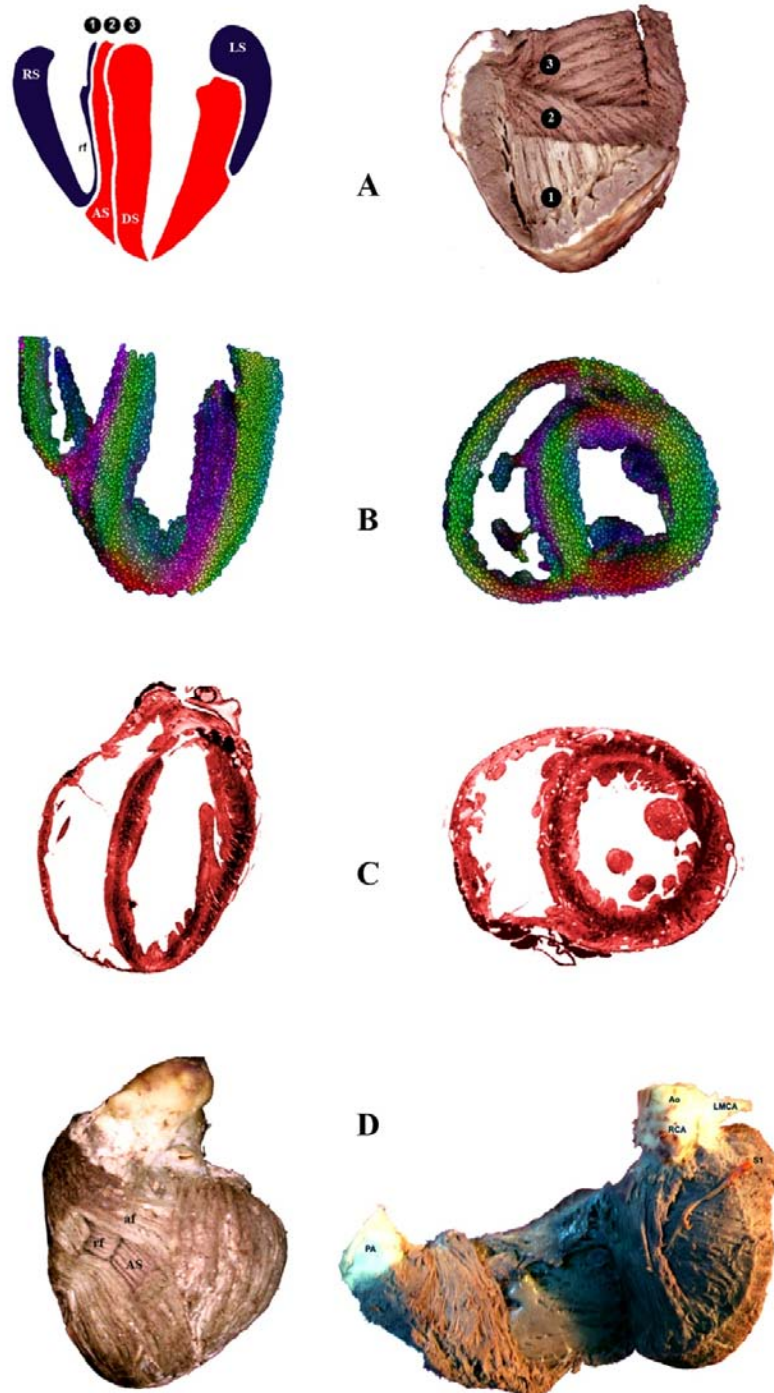
- Najpovršniji deo vlakana ascendentnog segmenta apikalne petlje HVMT premošćuje prednju MKB i prelazi na slobodan zid RV, završavajući se u okolini pulmonalne arterije, delom učestvujući u formiranju najpovršnijeg sloja supraventrikularnog grebena. Zbog činjenice da predstavljaju manji deo i da značajno odstupaju od dominantnog pravca pružanja ostatka vlakana ascendentnog segmenta, ova vlakna su nazvana "aberantna". Klinički značaj aberantnih vlakana, pored supstrata za anatomsko-funkcionalnu vezu LV i RV, ogleda se i u tome, što kod nekih pacijenata LAD grana leve koronarne arterije, u manjem ili većem segmentu, može da bude pokrivena ovim vlaknima, u vidu miokardnog mosta (eng. „bridge“) (4, 5, 108, 109, 284).
- Uklanjanjem aberantnih vlakana, jasno se vidi da prednju MKB grade vlakna ascendentnog segmenta apikalne petlje i prednje rekurentna vlakna desnog segmenta bazalne petlje, ponirući iz suprotnih pravaca unutar MKP. Klinički značaj ovog virtuelnog prostora, koji se disekcijom lako pretvara u realan, ogleda se u tome, što duž njega poniru septalne grane LAD. Poseban, hirurški značaj, vezan je za poznavanje sloja i trajektorije pružanja prve septalne grane. Kod operacija po Sir Donaldu Rossu (285), veoma je važno identifikovati granicu vlakana koja grade prednju MKB, da bi se izbegla povreda septalne arterije, prilikom pripreme pulmonalnog auto-grafta. Prednje rekurentna vlakna desnog segmenta, nakon poniranja duž prednje MKB, učestvuju u formiranju izlaznog trakta desne komore, završavajući se u visini unutrašnje granice supraventrikularnog grebena (na pulmotrikuspidnoj vrpici). Ovakva građa izlaznog trakta desne komore, obezbeđuje efikasan sfinkterni mehanizam, čiji se značaj najbolje ogleda kod vodozemaca (sa potrebom prilagođavanja cirkulacije terestrijalnom i akvatičnom načinu disanja), kao i tokom humane embriogeneze (4, 5, 108, 109, 251).



Slika 21. - Desna srčana komora. A: Shema građe desne komore srca (“Japanese fan” model); **B:** Specijalna disekcija desne komore u korelaciji sa shematskim modelom (A); **C:** Desna komora izolovana od ostatka ventrikularne mase (tamna zvezdica ukazuje na presečena vlakna desnog segmenta bazalne petlje HVMT, u predelu zadnje MKB). Prema referencama ^(4, 5, 108, 109)

Zadnja MKB (sulcus interventricularis posterior) je spolja vidljiva projekcija zadnje linije razgraničenja RV i LV srca. Duž ove brazde, od baze ka vrhu srca, pruža se zadnja descendentna grana (najšće desne) koronarne arterije. Ova brazda, ujedno, predstavlja arbitrarnu granicu desnog i levog segmenta bazalne petlje HVMT. Specijalnom disekcijom, duž zadnje MKB, moguće je uočiti sledeće anatomske činjenice^(4, 5, 108, 109) (Slike 20-23):

- Najveći deo vlakana desnog segmenta bazalne petlje prelazi zadnju MKB i direktno se nastavlja vlaknima levog segmenta bazalne petlje, dok veoma mali deo ovih vlakana (zadnje rekurentna vlakna) ponire unutar zadnjeg dela MKP, gradeći virtuelni prostor za septalne grane zadnje descendentne koronarne arterije.
- Posmatrano iz šupljine desne komore, zadnjoj MKB odgovara linearna posteriorna granica ove komore (važan orijentir tokom disekcije HVMT).

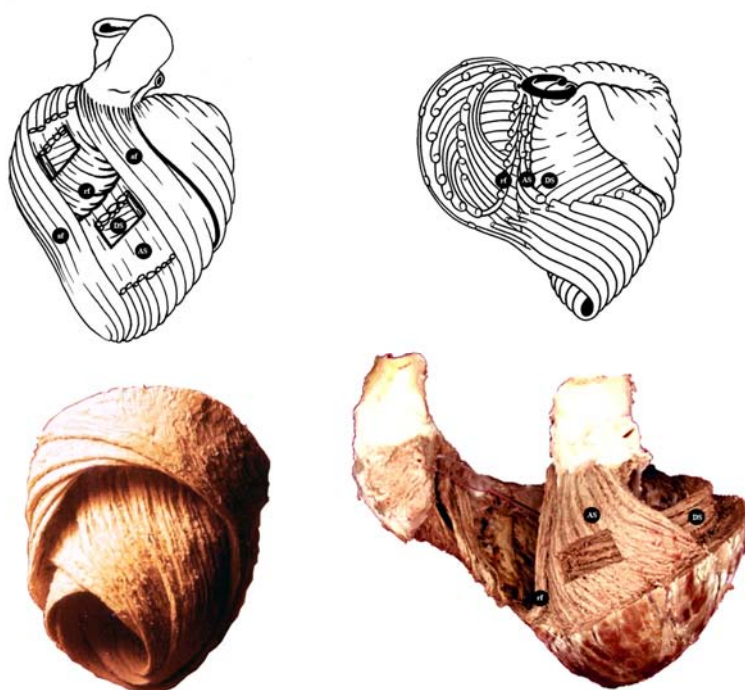


Slika 22. - Struktura MKP. **A** - Shema i preparat disekcionih planova HVMT sa ilustracijom struktura koje učestvuju u građi MKP; **B i C** – DT-MRI ilustracije delova HVMT koji učestvuju u građi MKP i njihov međusoban odnos (uzdužni i poprečni preseći); **D** - Spetalno ukrštanje vlakana u nivou zadnje i prednje međukomorne brazde (ispreparisana prva septalna grane LAD). Prema referencama^(4, 5, 108, 109).

U svetlu prethodno objašnjenih anatomskih odnosa u nivou prednje i zadnje MKB, nije teško objasniti i pokazati trostruko poreklo vlakana, koja grade MKP. Idući od desne ka levoj komornoj strani MKP, u njenoj strukturi učestvuju^(4, 5, 108, 109) (Slike 20-23):

- Prednja i zadnja rekurentna vlakna desnog segmenta bazalne petlje, u vidu tankog sloja pretežno horizontalnih septalnih vlakana, poreklom od RV;
- Ne-aberantna vlakna ascendentnog segmenta apikalne petlje, koja grade srednji sloj MKP, predominantno vertikalne orijentacije;
- Vlakna descendentnog segmenta apikalne petlje, koja grade levu polovinu MKP, sa predominantno horizontalnom orijentacijom.

Histološke i imunohistohemijske studije, a naročito najnovije DT-MRI tehnike vizualizacije intaktnih srčanih preparata⁽²⁸¹⁾, potvrdile su validnost objašnjenja strukture MKP, u svetlu učenja Francisca Torrent-Guaspa. Pored toga, najnovija embriogenetska istraživanja, nedvosmisleno su utvrdila postojanje različitih genetskih markera na desno- i levo-komornim miokardnim prekursorima MKP⁽²⁷⁹⁾.

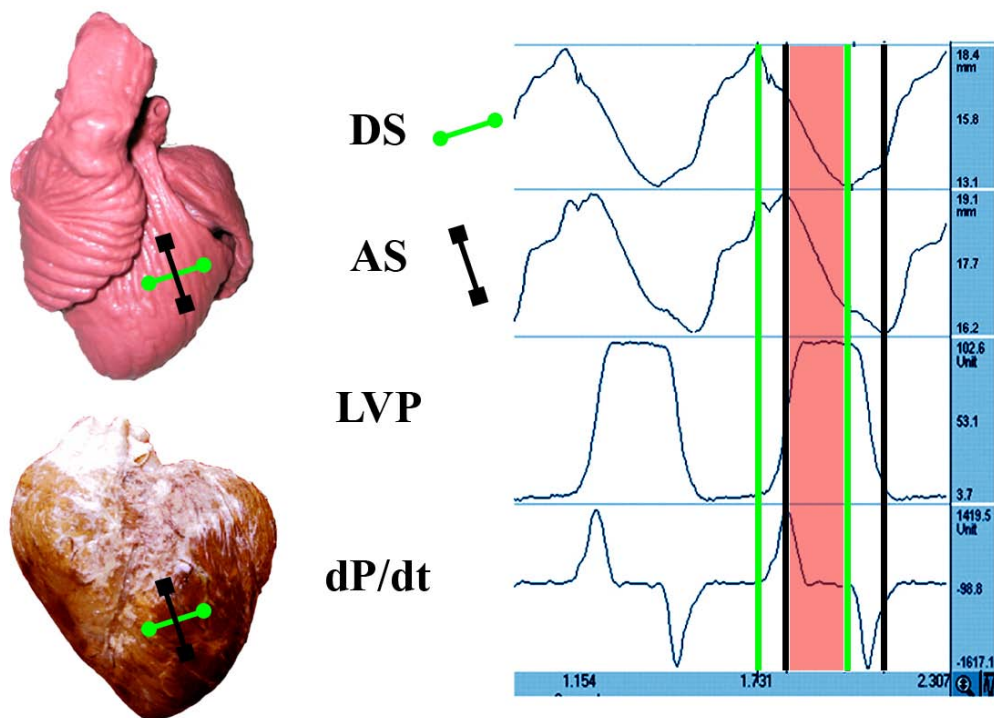


Slika 23. - Anatomski odnosi u zoni prednje i zadnje MKP. Sheme (gore) i preparati (dole) specijalne disekcije HVMT, koji ilustruju anatomske odnose u zoni prednje i zadnje MKB i unutar MKP. Prema referencama^(4, 5, 108, 109)

Već sama činjenica da u arhitekturi MKP učestvuju različite funkcionalne populacije miokardnih vlakana, koje pripadaju obema komorama i različitim segmentima HVMT, implicira da je funkcionalni (a time i klinički) značaj MKP, daleko veći od onog koji mu se do sada pripisivao u fundamentalnim i kliničkim istraživanjima.

Septalno ukrštanje vlakana pod pravim uglom (i.e. preklapanje ascendentnog i descendentnog segmenta apikalne petlje), iako bez histološki detektabilnog mezenhimnog ragrađenja, nedvosmisleno ukazuje na specifičnost funkcije MKP, koja proističe iz njegove građe ^(4, 5, 108, 109).

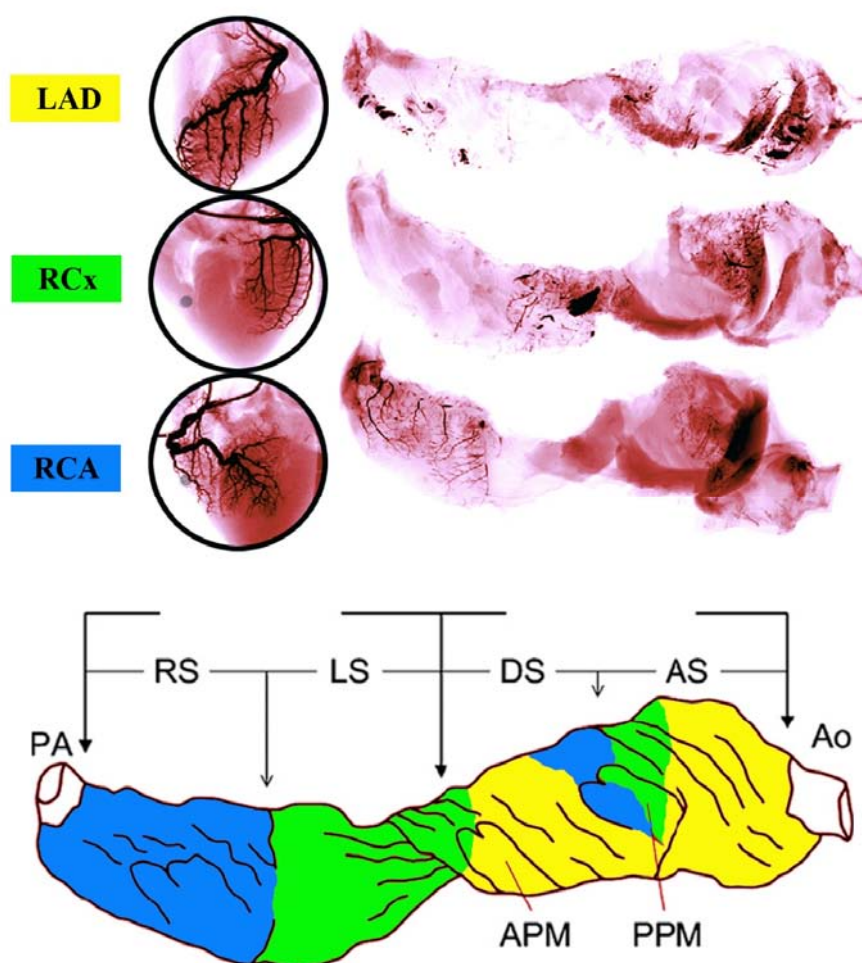
Funkcionalna istraživanja MKP u sklopu HVMT koncepta odvijala se su u dva pravca. Najpre, bilo je interesantno proučiti sekvencu ekscitaciono-kontrakcijskog kuplunga različitih delova MKP i analizirati mehanički učinak MKP tokom srčanog ciklusa. Studije na eksperimentalnim životinjama, sa direktnom implantacijom pojedinačnih i parnih sonomikrometrijskih kristala u prethodno definisane regione miokardne mase, omogućile su da se prevaziđe indirektnost i nedovoljna rezolutivnost MUGA-scana u praćenju ekscitacijske i aktivacione sekvence **(Slika 24)**. Aktivaciono kašnjenje ascendentnog, u odnosu na descendentni segment apikalne petlje, omogućilo pravilno tumačenje svrhe i prirode specifične arhitekture MKP. Naime, u aktivacionoj sekvenci apikalne petlje postoje periodi: inicijalne kontrakcije descendentnog segmenta, kontrakcije descendentnog i ascendentnog segmenta i, na kraju, kontrakcije ascendentnog segmenta. Imajući u vidu kontinuitet i prostorni raspored vlakana ovih segmenata, nije teško shvatiti mehanički efekat kontrakcije čitave apikalne petlje, tokom srčanog ciklusa ^(4, 5, 108, 109, 211, 286, 287).



Slika 24. - Sonomikrometrijska analiza sekvencijalnog skraćenja descendentnog i ascendentnog segmenta HVMT (parni sonomikrometrijski kristali). Prema referencama ^(4, 5, 108, 109, 211, 286, 287).

Kontrakcija descendentnog segmenta apikalne petlje uzrokuje torziju i skraćenje duge osovine komore, kojom se obezbeđuje maksimalni efekat istiskivanja krvi u fazi sistole. Nasuprot tome, kontrakcija ascendentnog segmenta apikalne petlje urokuje detoziju i aktivnu elongaciju duge osovine komore, čime se generiše sukcionni pritisak, odgovoran za efikasno punjenje komora u fazi dijastole. Suprotan smisao efekata kontrakcije ovih segmenata ima jasan anatomski supstrat u suprotnoj orijentaciji njihovih vlakana. Klinički je veoma važna činjenica da su i sistola i najvažniji deo dijastole, zapravo aktivni, kontrakcijski fenomeni ^(4, 5, 108, 109, 211, 286, 287).

Istraživanja distribucije koronarne perfuzije u sklopu koncepta HVMT ⁽²⁸⁸⁻²⁹¹⁾, nedvosmisleno ukazuju da vijabilnost ascendentnog segmenta ekskluzivno zavisi od LAD grane leve koronarne arterije (Slika 25).



Slika 25. - Distribucija koronarne perfuzije u sklopu HVMT. Prema referencama^(4, 5, 108, 109, 289-291)

Nagle okluzije ove arterije (bez kolateralne cirkulacije) ishemizuju deo HVMT koji je najodgovorniji za aktivnu dijastolnu funkciju srca. Eksperimentalno je utvrđeno da, u takvim situacijama MI zahvata veći deo ascendentnog segmenta apikalne petlje⁽²⁹¹⁾. Pri tome, najpre slabi pokret srčane detorzije, čime se smanjuje sposobnost komore da generiše efikasan sukcioni pritisak, a zatim i učešće ovog segmenta u torzionom pokretu, čime se slabi ejectiona moć komore. Ova činjenica, između ostalog, leži i u osnovi SVR strategije, koja podrazumeva ekskluziju takvog segmenta endoventrikularnom plastikom (modifikovana operacija po Vincentu Dor-u ili kompletna septalna ekskluzija - Pakopexia, nazvana po tvorcu HVMT)^(4, 5, 108, 109).

Trojstvo strukture, funkcije i koronarnog snabdevanja krvlju, u svetlu koncepta HVMT ukazuje na sledeće činjenice ^(4, 5, 108, 109, 288-291):

- Segmenti bazalne petlje HVMT (desni i levi), snabdevaju se krvlju iz RCA i RCx, respektivno. Shodno tome, okluzivna bolest ovih arterija, uz globalnu komornu dilataciju, ima važnu ulogu u ishemijskoj dilataciji atrio-ventrikularnih ušća, uzrokujući funkcionalnu trikuspidnu i/ili mitralnu insuficijenciju.
- Segmenti apikalne petlje HVMT (descendentni i ascendentni) snabdevaju se krvlju iz LAD. Okluzivna bolest ove arterije uzrokuje ekstenzivno oštećenje oba segmenta apikalne petlje, remeteći njegovu ejectionu (sistolna) i sukcionu (dijastolna) funkciju. Descendentni segment je endokardna komponenta apikalne petlje i, shodno tome, vulnerabilniji je na ishemiju od ascendentnog segmenta koji čini subendokardnu komponentu apikalne petlje.
- Posteriorni papilarni mišić se snabdeva krvlju iz RCA i RCx. Tokom sekvencijalne mehaničke aktivacije HVMT, ovaj papilarni mišić, smešten na granici descendentnog i ascendentnog segmenta, trpi veću napetost i sile istezanja, nego anteriorni papilarni mišić, lociran u ascendentnom segmentu. Ova anatomski razlika može da ima važnu ulogu u fragilnosti posteriornog papilarnog mišića u sklopu infarkta miokarda.
- Arhitektura HVMT ukazuje na postojanje 3 “slabe tačke” LV, na kojima najčešće dolazi do nastanka komornih aneurizmi ili pseudoaneurizmi. Vrh srca je najslabija tačka leve komore. To je, praktično, virtuelni otvor (vortex) unutar apikalne petlje HVMT, prekriven endokardom i epikardom. Pseudoaneurizme LV se, shodno tome, najčešće formiraju na njenom vrhu. Druga slaba tačka LV je na postero-lateralnom zidu. Najtanji deo apikalne petlje HVMT se nalazi između posteriornog i anteriornog papilarnog mišića, na mestu gde ascendentni segment postaje subepikardijalan. Ova činjenica objašnjava pojavu ruptуре slobodnog zida ili nastanak pseudoaneurizme kod okluzije LCx. Konačno, antero-septalni zid leve komore, često biva aneurizmatiski izmenjen kod STEMI nakon visoke okluzije LAD, u odsustvu rane reperfuzije i kolateralne cirkulacije.

Franciso Torrent-Guasp je rešio “Gordijev čvor anatomije srca” i pokrenuo ogroman broj važnih pitanja i istraživanja, sa ciljem da se unaprede bazična saznanja o strukturi i funkciji srca ^(3, 202, 204, 292).

Tokom protekle dve decenije, održana su tri sukcesivna, internacionalna, multidisciplinarna simpozijuma (Alicante 1995.; Bethesda 2002.; i Liverpool 2005.), posvećena Torrent-Guasp-ovom otkriću, sa ciljem da se definišu fundamentalni principi daljeg istraživačkog rada, koji bi omogućili značajan napredak u razumevanju nove koncepcije strukture i funkcije srca. U ne tako dalekoj budućnosti, mogu se očekivati značajne revizije ranijih shvatanja o embriogenezi, električnim, mehaničkim i energetskim događajima u zdravom i obolelom miokardu. Benefit od ovih novih saznanja bi, naravno, bio najvidljiviji u aktuelnoj kliničkoj praksi ^(101, 105, 106, 109, 292, 293).

Savremena, integrativna strategija hirurškog lečenja postinfarktno remodelovane LV je, zahvaljujući konceptu HVMT, za sada, najbliža ostvarenju tog cilja ^(4, 5, 72, 73, 107-110).

II - RADNA HIPOTEZA

Restorativna hirurgija postinfarktno remodelovane LV u perfuzionoj zoni LAD, dovodi do značajnog poboljšanja njenih strukturnih i funkcionalnih ehokardiografskih parametara (LV-EDD, LV-ESD, LV-EDV, LV-ESV, LV-EDVI, LV-ESVI, LV-EF i LV-SI) u neposrednom, ranom i udaljenom periodu postoperativnog praćenja.

III - CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U cilju provere ispravnosti radne hipoteze kliničke studije, vršiće se:

- Upoređivanje preoperativnih i postoperativnih, ehokardiografski dobijenih vrednosti LV-EDD, LV-ESD, LV-EDV, LV-ESV, LV-EDVI, LV-ESVI, LV-EF i LV-SI;

Radi detaljnije analize i utvrđivanja mogućih prediktora ishoda lečenja, vršiće se:

- Upoređivanje kliničkog, preoperativnog i postoperativnog statusa operisanih bolesnika (funkcionalna NYHA klasa za srčanu insuficijenciju i funkcionalna CCS za anginu pectoris);
- Upoređivanje elektrofiziološkog, preoperativnog i postoperativnog statusa operisanih bolesnika
- Upoređivanje medikamentozno terapijskog, preoperativnog i postoperativnog statusa operisanih bolesnika
- Upoređivanje ehokardiografskih, preoperativnih i postoperativnih hemodinamskih parametara (MR) mitralnog valvularnog aparata;
- Upoređivanje ehokardiografskih, preoperativnih i postoperativnih funkcionalnih parametara desne komore (sistolni pritisak u plućnoj arteriji - PAPs, sistolna ekscurzija ravni trikuspidnog anulusa - TAPSE);
- Analiza preživljavanja i uticaja preoperativnih i intraoperativnih karakteristika studijske populacije na preživljavanje;
- Analiza i identifikacija potencijalnih prediktora efikasnosti komorne restorativne hirurgije.

IV. ISPITANICI I METODE

IV-1. ISPITANICI

IV-1.1. Dizajn studije

Prospektivnom, nerandomizovanom, kohortnom studijom, obuhvaćeno je 40 pacijenata, podvrgnutih komornoj restorativnoj hirurgiji, u odmaklim stadijumima postinfarktnog remodelovanja LV, sa dokumentovanom asinergijom u perfuzionoj zoni LAD.

Studijska grupa, prema unapred utvrđenim ulaznim kriterijumima (**Grafikon 6**), formirana je od pacijenata hospitalizovanih u Klinici za Kardiohirurgiju KCS, u periodu od jula 2005. do februara 2010. godine, kod kojih je bilo indikovano hirurško lečenje ishemijske kardiomiopatije.

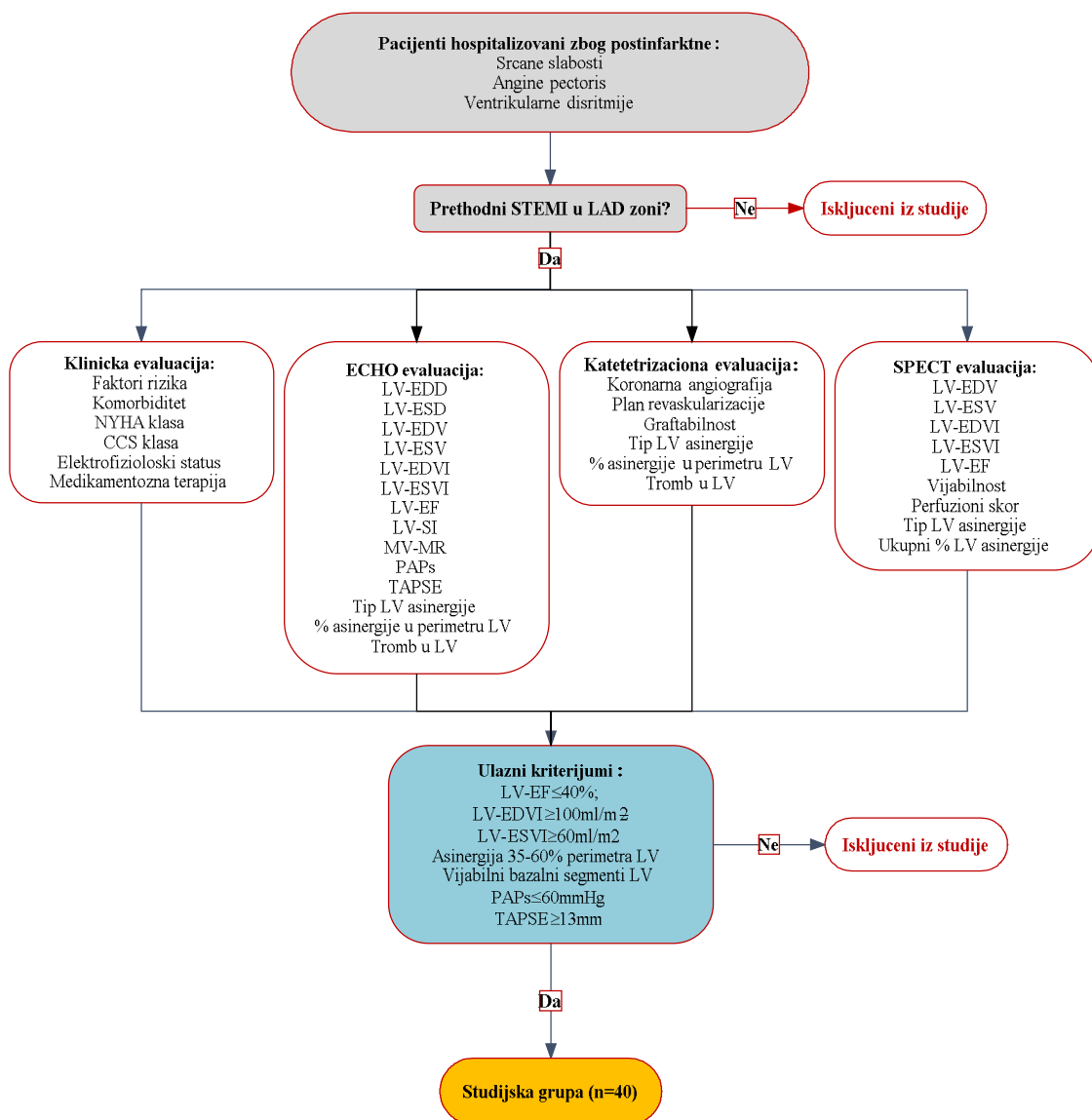
Istraživanje je, u svim fazama, sprovedeno uz saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Dovoljan broj jedinica posmatranja izračunat je na osnovu hipoteze i primarnog cilja istaživanja o poboljšanju strukturnih i funkcionalnih ehokardiografskih parametara LV (LV-EDD, LV-ESD, LV-EDV, LV-ESV, LV-EDVI, LV-ESVI, LV-EF i LV-SI), nakon komornog restorativnog hirurškog lečenja, kod bolesnika sa postinfarktno remodelovanom LV i asinergijom u perfuzionoj zoni LAD. Na osnovu iskustvenih podataka o promenljivosti rezultujuće varijable (LV-EF) od 15 mernih jedinica (minimalna vrednost 10%, maksimalna vrednost 70%, $SD = \text{opseg} / 4$), za prethodno izabranu preciznost ocene od 5% i definišući 95% interval poverljivosti ($Z = 1,96$), dovoljna veličina uzorka potrebnog za istraživanje iznosila je 35 ispitanika.

IV-1.2. Ulazni kriterijumi za formiranje studijske grupe

Svi pacijenti hospitalizovani u Klinici za Kardiohirurgiju KCS, u navedenom periodu trajanja studije, sa dokumentovanim prethodnim STEMI i asinergijom u zoni LAD, koji su se klinički prezentovali simptomima i znacima srčane slabosti, angine pectoris, komornim disritmijama ili njihovom kombinacijom, bili su podvrgnuti daljoj kliničkoj i laboratorijskoj evaluaciji, radi eventualnog uključivanja u studiju (**Grafikon 6**).

Grafikon 6. Algoritam formiranja studijske grupe



Ulazni kriterijumi, pribavljeni preoperativnom evaluacijom kliničko-laboratorijskih, ECHO, kateterizacionih i SPECT nalaza, prethodno su usaglašeni sa aktuelnim indikacionim parametrima^(155, 157, 158, 160, 294-298) i obuhvatali su:

- 1) STEMI sa asinergijom u zoni LAD, sa simptomima srčane slabosti, angine pectoris, komornim aritmijama ili njihovom kombinacijom;
- 2) EF-LV $\leq 40\%$;
- 3) uvećana LV (LV-EDVI ≥ 100 mL/m², LV-ESVI ≥ 60 mL/m²);
- 4) regionalna asinergija 35-60% perimetra LV;
- 5) očuvana kontraktilnost (vijabilnost) bazalnih delova LV;
- 6) PAPs ≤ 60 mmHg i
- 7) očuvana kontraktilnost RV (TAPSE ≥ 13 mm).

U studiju nisu uključeni pacijenti kod kojih je postojala bilo koja od apsolutnih kontraindikacije za komornu restorativnu hirurgiju^(155, 157, 158, 160, 294-298):

1. STEMI u dve ili više udaljenih lokalizacija LV
2. Insuficijencija RV sa TAPSE < 13 mm
3. PAPs > 60 mmHg u odsustvu MR

Za pacijente sa relativnim kontraindikacijama, uključivanje u studiju je zavisilo od njihove međusobne konstelacije, tako da u studiju nisu ulazili oni pacijenti kod kojih su bila prisutna sva tri parametra^(155, 157, 158, 160, 294-298):

1. ekstremno uvećana LV (LV-EDVI ≥ 180 mL/m²)
2. asinergija $< 35\%$ ili $> 60\%$ perimetra
3. PAPs > 60 mmHg u prisustvu značajne MR

Studijska grupa nije imala kontrolnu grupu, zbog činjenice da takva vrsta randomizacije, u svetlu aktuelnih kliničkih iskustava i preporuka^(155, 157, 158, 160, 294-298), ne bi imala čvrsto uporište u etičkim i principima dobre medicinske (kardiohirurške) prakse⁽²⁹⁹⁾.

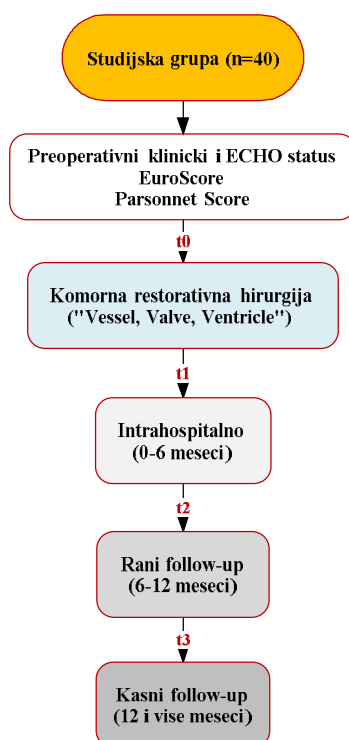
IV-1.3. Praćenje studijske grupe

Kontrolni, klinički i ECHO pregledi, su rađeni na otpustu, a kasnije su zakazivani na 6 meseci, unutar perioda praćenja. Prikupljeni podaci su, radi analize i poređenja sa odgovarajućim preoperativnim nalazima, grupisani u tri postoperativna perioda praćenja, i to (**Grafikon 7**):

- 0-6 meseci nakon operacije (intrahospitalno),
- 6-12 meseci nakon operacije (rani period praćenja) i
- 12 i više meseci nakon operacije (kasni period praćenja).

Po potrebi (medicinski ili nemedicinski razlozi), kontrolni pregledi su vršeni i van prethodno zakazanih termina, ali uvek u odgovarajućem periodu praćenja. Za dalju analizu su uvek korišćeni poslednji nalazi unutar studijski definisanih perioda praćenja.

Grafikon 7. - Algoritam praćenja studijske grupe



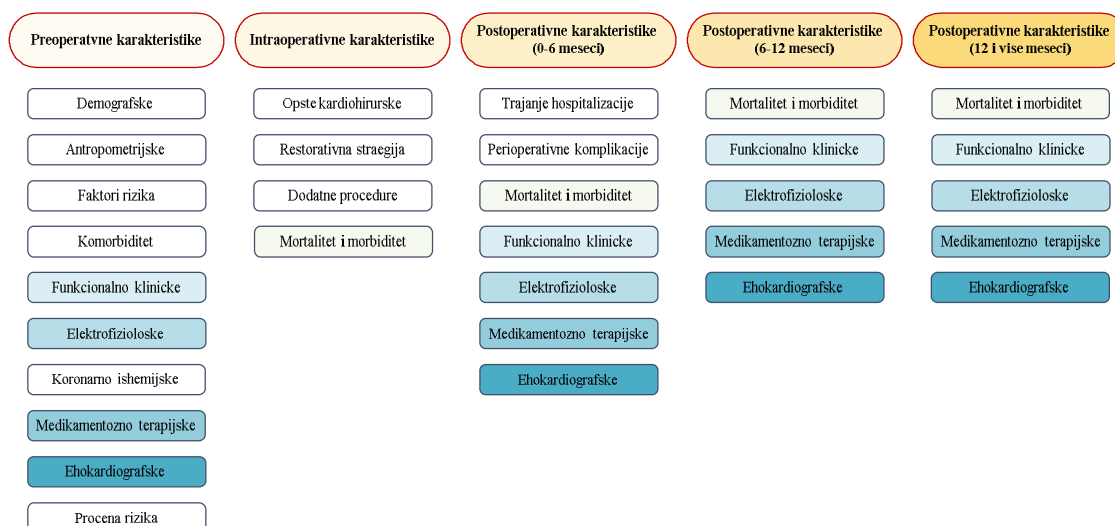
IV-1.4. Obeležja posmatranja studijske grupe

Za svakog, od 40 pacijenata uključenih u studiju, registrovano je i praćeno ukupno 227 obeležja posmatranja, koji su najpre grupisani u prethodno definisane vremenske periode praćenja, a zatim, unutar svakog perioda, u logične i komparabilne kliničke celine (**Grafikon 8**).

Radi uniformnosti i celovitosti, za potrebe studije, izrađena je posebna Microsoft® Access baza podataka (**Prilog 1: “SVR Database” - radni ekrani**), koja je, za svakog pacijenta, ažurirana u sukcesivnim periodima praćenja.

Grafikon 8 prikazuje načine grupisanja obeležja posmatranja.

Grafikon 8. - Obeležja posmatranja u različitim periodima praćenja.



Pojedina obeležja posmatranja (osenčena u grafikonu 8) poređena su sa odgovarajućim preoperativnim vrednostima, kao i međusobno, u različitim periodima praćenja.

IV-1.5. Mere ishoda

Kao mere primarnog ishoda, posmatrani su i analizirani sledeći postoperativni parametri:

- Mortalitet, morbiditet (naknadne hospitalizacije zbog srčanih i nesrčanih razloga) i preživljavanje (ukupno i bez naknadnih hospitalizacija zbog srčanih razloga);
- Klinički parametri (srčana slabost – NYHA klasa, angina pectoris – CCS klasa);
- Elektrofiziološki parametri (srčane disritmije)
- Strukturni i funkcionalni ehokardiografski parametri: leve komore (LV-EDD, LV-ESD, LV-EDV, LV-ESV, LV-EDVI, LV-ESVI, LV-EF i LV-SI), desne komore (PAPs, TAPSE) i mitralnog valvularnog aparata (funkcionalna MR).

Kao mera efikasnosti komorne restorativne hirurgije^(140, 300-303), posmatrani su sledeći postoperativni ehokardiografski parametri:

- procenat redukcije preoperativnog LV-ESVI (relativna efikasnost) i
- rezidualna vrednost LV-ESVI (apsolutna efikasnost).

Efikasnom komornom restorativnom hirurgijom smatrala se svaka intervencija kojom je, izolovano ili udruženo, postignuta^(140, 300-303).

- procentualna redukcija preoperativnog LV-ESVI $\geq 30\%$, i/ili
- rezidualna vrednost postoperativnog LV-ESVI $\leq 60 \text{ mL/m}^2$.

IV-2. DIJAGNOSTIČKE I NEHIRURŠKE TERAPIJSKE METODE

U studiji su korišćene različite dijagnostičke i nehirurške terapijske metode, čiji obim i sadržaj je individualno prilagođavan svakom pacijentu, u skladu sa aktuelnom težinom kliničke slike, urgentnošću operacije i periodu praćenja.

IV-2.1. Kliničko-laboratorijska evaluacija

Svim pacijentima uključenim u studiju, uzeta je detaljna anamneza i urađen je kompletan klinički pregled (**Prilog 1: “SVR Database” - radni ekrani**).

Izvedene antropometrijske karakteristike, telesna površina (BSA, m²) i indeks telesne mase (BMI, kg/m²), računane su korišćenjem on-line kalkulatora (dostupno na: [http://www.clinicalcalculator.com/homepage.htm](http://www.clinicalculator.com/homepage.htm)). Razvrstavanje pacijenata u različite grupe uhranjenosti, na osnovu vrednosti BMI, vršeno je u skladu sa aktuelnim preporukama Evropskog udruženja za proučavanje gojaznosti⁽³⁰⁴⁾.

Promenljivi faktori rizika za koronarno-ishemijsku bolest srca (pušenje, gojaznost, hipertenzija, diabetes mellitus, dislipidemija) su, u skladu sa zajedničkim preporukama Evropskog udruženja kardiologa i srodnih udruženja koja se bave prevencijom kardiovaskularnih bolesti, dodatno razvrstavani u odgovarajuće kategorije rizika, shodno aktuelnim (numeričkim) vrednostima, dobijenim merenjem kod svakog pacijenta u preoperativnom periodu⁽³⁰⁵⁾. Nepušačima su smatrani svi oni pacijenti koji, kontinuirano, u periodu od 6 meseci pre operacije, nisu konzumirali duvan⁽³⁰⁵⁾.

Hereditet se smatrao nepromenljivim faktorom rizika, ako su prvostepeni rođaci bolovali ili umrli od kardiovaskularne bolesti u uzrastu < 55 godina (muškarci), odnosno < 65 godina (žene).

Komorbiditet je podrazumevao postojanje aktuelne hronične bolesti, odnosno, hronične bolesti o čijoj dijagnozi i lečenju postoji prethodna medicinska dokumentacija.

IV-2.2. Procena kliničkog funkcionalnog statusa

Prisustvo i težina srčane slabosti (NYHA klasifikacija), odnosno angine pectoris (CCS klasifikacija), anamnestički su utvrđeni i gradirani kod svih pacijenata unutar dve nedelje pre operacije, a zatim i u prethodno definisanim sukcesivnim periodima praćenja, na osnovu kriterijuma definisanih u odgovarajućim preporukama⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

IV-2.3. Procena elektrofiziološkog statusa

Preoperativni elektrofiziološki status je registrovan standardnim, 12-to kanalnim, EKG zapisom i kasnije je poređen sa zapisima u različitim periodima praćenja. Evidentirani su poremećaji nastanka (atrijalna fibrilacija-flatter, ventrikularne ekstrasistole) i sprovođenja (atrio-ventrikularni blok, blok leve i desne grane Hissovog snopa) srčanih impulsa, kao i znaci miokardne ishemije (promene u repolarizacionoj fazi).

IV-2.4. Procena preoperativnog koronarno-ishemijskog statusa

Preoperativni koronarno ishemijski status formiran je na osnovu prethodne medicinske dokumentacije, shodno podacima koji su se odnosili na:

- vrstu (NSTEMI, STEMI),
- evolutivni stadijum (< 90 dana i > 90 dana od operacije),
- koronarnu distribuciju miokardne ishemije (LAD, RCx, RCA),
- ukupan broj infarkta miokarda i
- modalitete eventualne primarne nehirurške revaskularizacije miokarda (fibrinoliza, pPCI).

Aktuelne angiografske karakteristike koronarne cirkulacije (broj arterija sa stenozom > 50%, LAD-TIMI gradus, LMCA stenoza > 30%) utvrđene su kateterizacijom srca sa selektivnom koronarnom angiografijom i levom ventrikulografijom.

IV-2.5. Evaluacija medikamentozne terapije

Medikamentozna terapija je inicirana na osnovu prijemne medicinske dokumentacije, a kasnije, i u periodima praćenja, vođena je aktuelnim kliničkim statusom svakog pojedinačnog pacijenta, u skladu sa preporukama za tretman ishemijske kardiomiopatije, predloženim od strane Evropskog udruženja kardiologa^(16, 100).

IV-2.6. Ehokardiografska evaluacija

Transtoraksno ECHO ispitivanje obavljano je ultrazvučnim aparatima Acuson Sequoia C 256 (Siemens, Medical Solutions, U.S.A.) i VIVID 4 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin U.S.A.) sa odgovarajućim 3V2C i 3S multifrekventnim sondama (respektivno), uz korišćenje drugog harmonika.

Standardni, preoperativni i postoperativni TT-ECHO pregledi, za pacijente uključene u studiju, podrazumevali su:

- Procenu strukturnih i funkcionalnih parametara LV:
 - Dimezije i zapremine leve komore (LV-EDD, LV-ESD, LV-EDV, LV-ESV);
 - Geometrija leve komore (LV-SI);
 - Sistolna funkcija leve komore (LV-EF);
 - Vijabilnost miokarda i asinergija u zoni LAD perfuzije;
 - Prisustvo intrakavitarnog tromboze.
- Procenu funkcije mitralnog valvularnog aparata (MR).
- Procenu funkcionalnih parametara RV:
 - Sistolna funkcija desne komore (TAPSE);
 - Sistolni pritisak u pulmonalnoj arteriji (PAPs).

IV-2.6.1. Procena strukturnih i funkcionalnih parametara LV

Dijametri LV (LV-EDD, LV-ESD), kao i debljina interventrikularnog septuma (IVST) i zadnjeg zida LV (PWT), su određivani korišćenjem "M-mod" tehike, u parasternalnom uzdužnom preseku, dok su volumeni LV (LV-EDV, LV-ESV) određivani korišćenjem "Bi-plane" metode diskova (modifikovana Simpson-ova metoda), u skladu sa aktuelnim preporukama za kvantifikaciju srčanih šupljina⁽⁹²⁾. Volumeni LV su naknadno indeksirani u odnosu na telesnu površinu pacijenta (LV-EDVI, LV-ESVI). Vrednosti $LV-EDVI \geq 100 \text{ mL/m}^2$ i $LV-ESVI \geq 60 \text{ mL/m}^2$, u ovoj studiji su definisane kao pokazatelji uvećanja zapremine LV⁽⁹²⁾.

IV-2.6.2. Geometrija LV

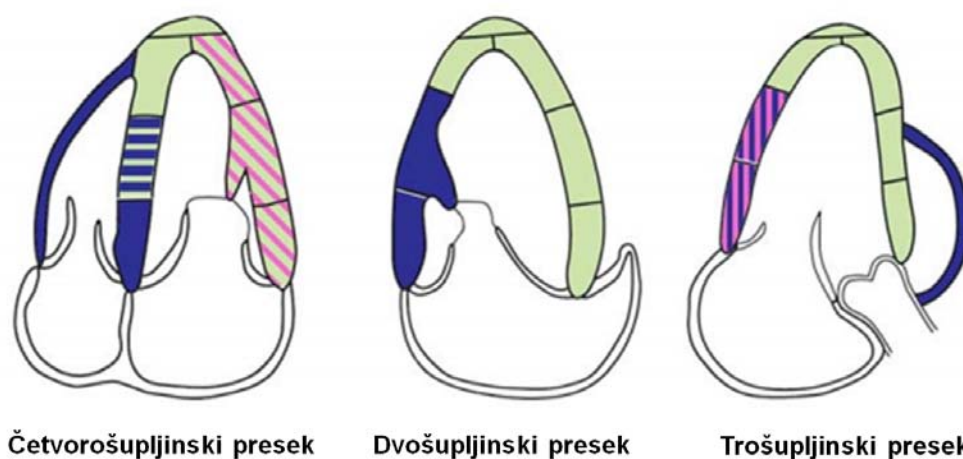
Indeks sferičnosti LV u dijastoli (LV-SI), definisan je kao procentualni odnos dužine longitudinalne duge osovine LV na kraju dijastole (iz apikalnog četvorošupljinskog preseka) i kratke poprečne osovine (perpendikularna na sredinu duge osovine). Vrednosti $LV-SI \geq 50\%$ su smatrane pokazateljem sferičnog remodelovanja LV^(92, 306).

IV-2.6.3. Sistolna funkcija LV

Globalna sistolna funkcija LV procenjena je merenjem ukupne LV-EF, metodom po Simpsonu. Vrednosti LV-EF $\leq 40\%$, u ovoj studiji, smatrane su indikatorima umerenog i težeg stepena smanjenja sistolne funkcije LV⁽⁹²⁾.

IV-2.6.4. Procena vijabilnost miokarda i asinergije u zoni LAD perfuzije

Segmentna kinetika LV je procenjivana izračunavanjem indeksa pokretljivosti njenih zidova (WMSI – eng. Wall Motion Score Index), koristeći model sa 17 segmenata⁽⁹²⁾. Vijabilnost pojedinih segmenata LV, a posebno onih vaskularizovanih LAD arterijom (Slika 26), arbitrarno je određivana na osnovu debljanja zida miokarda tokom sistole. Segmenti sa smanjenim sistolnim debljenjem ($< 50\%$ debljine zida u dijastoli) smatrani su nevijabilnim. Stepen miokardne asinergije LV segmenata ocenjivan je po sledećem sistemu: normokinetičan - 1, hipokinetičan - 2, akinetičan - 3 i diskinetičan - 4. Ukupan WMSI je računat kao srednja vrednost ocena svih 17 LV segmenata.



Slika 26. - Šema vaskularizacije segmenata LV. Zelenom bojom (homogeno svetlo) označeni su segmenti vaskularizovani LAD arterijom. Modifikovano iz reference⁽⁹²⁾.

Kod pojedinih pacijenata sa poremećajem segmentne kinetike u miru, test vijabilnosti LV je rađen korišćenjem niskodozažnog dobutaminskog testa, u skladu sa aktuelnim preporukama⁽³⁰⁵⁾. Po završetku konvencionalnog TT-ECHO, pacijentima je davana početna intravenska doza dobutamina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), koja se na svaka 3 minuta povećavala za po 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, do dostizanja maksimalne doze od 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. WMSI

je računat pre testa vijabilnosti i pri maksimalnoj dozi dobutamina. Vijablним se smatrao onaj segment koji je popravio svoju kinetiku za najmanje jedan stepen.

IV-2.6.5. Prisustvo intrakavitarnе tromboze.

Korišćenjem TT-ECHO iz višestrukih projekcija, posebna pažnja je obraćana na prisustvo intrakavitarnih tromba u apikalnim segmentima LV.

IV-2.6.6. Procena funkcije mitralnog valvularnog aparata.

Postojanje i stepen funkcionalne mitralne regurgitacije (MR), procenjivano je semikvantitativno, upotrebom kolor Dopplera. Na osnovu površine regurgitacionog mlaza, u odnosu na površinu leve pretkomore, MR je klasifikovana kao blaga (1+), umerena (2+), umereno teška (3+) i teška (4+) ^(91, 92). Kod pacijenata sa značajnom MR (3+ i 4+), na poprečnom preseku (kratka osovina), u središnjem komornom nivou, određivana je i interpapilarna distanca na kraju dijastole. Distanca ≥ 30 mm je smatrana značajnom za nastanak funkcionalne MR restriktivnog tipa ^(91, 307-310).

IV-2.6.7. Procena funkcionalnih parametara desne komore.

Sistolna funkcija RV procenjivana je na osnovu amplitude pokreta trikuspidnog anulusa tokom sistole. Vrednosti TAPSE ≥ 13 mm smatrane su pokazateljem zadovoljavajuće sistolne funkcije RV ^(155, 157, 158, 160, 294-298).

Indirektna procena sistolnog pritiska u plućnoj arteriji (PAPs) vršena je na osnovu maksimalnog sistolnog gradijenta pritisaka između RV i RA, koristeći mlaz trikuspidne regurgitacije. Vrednosti PAPs ≤ 60 mmHg, smatrane su tolerantnim naknadnim opterećenjem za RV ^(155, 157, 158, 160, 294-298).

IV-2.7. Preoperativna SPECT evaluacija

Ovom metodom (Slika 27), za potrebe studije, u preoperativnom periodu su određivani:

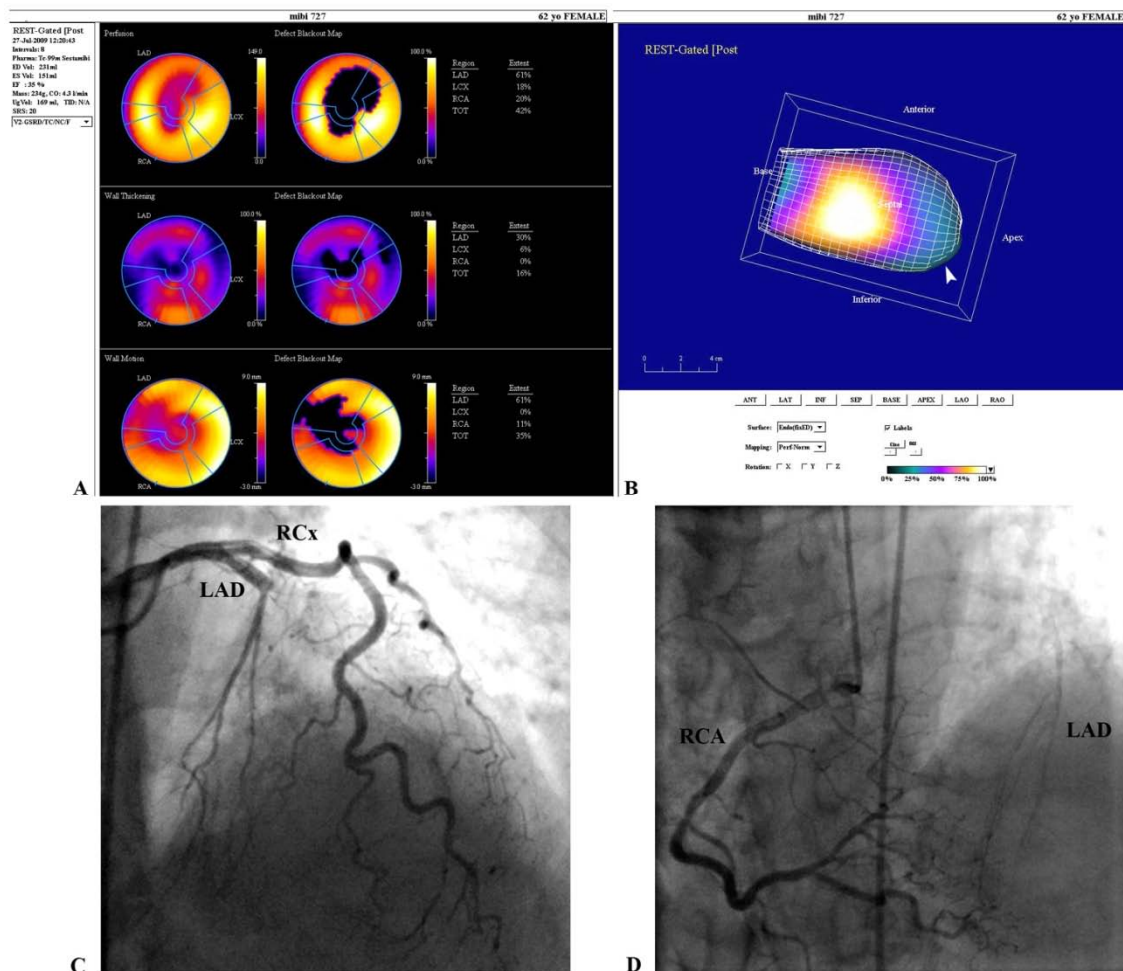
- Vijabilnost miokarda LV i tip asinergije u zoni LAD perfuzije;
- Procenat asinergije LV.

Pacijentima koji su na ECHO pregledu imali asinergiju u predelu miokardnog ožiljka, rađen je test vijabilnosti sa nitroglicerinom. Dva dana pre snimanja, ukinuta je terapija nitratima. Pre sublingvalnog davanja 0.5 mg nitroglicerina, svim bolesnicima je izmeren krvni pritisak i registrovan EKG. Kada je konstatovano ubrzanje srčane frekvence za 10 udara u minuti i pad sistolnog pritiska za 10 mmHg nakon davanja nitroglicerina, odnosno, 15 minuta nakon davanja leka (kada se očekuje maskimlani efekat nitroglicerina), intravenski je dato 740MBq (20mCi) ^{99m}Tc -sestamibi-ja.

Snimanje gama kamerom ("Siemens e.cam", Siemens AG, Munich Germany) sa nisko energetskim, visoko rezolutivnim kolimatorom (LEHR, eng. low-energy-high resolution), vršeno je 45 minuta do 1 sat posle intravenske aplikacije ^{99m}Tc -sestamibi-ja. Pacijenti su pozicionirani u ležećem položaju na leđima, sa rukama podignutim iznad glave, dok je glava gama kamere kružila oko njih za 180 stepeni, u 64 položaja (15 sekundi po položaju), sa matriksnom rezolucijom 64x64, uvećanjem 1.4, gejtovano sa 8 frejmova u toku jednog srčanog ciklusa.

Obrada snimljenih podataka je urađena pomoću komercijalnog 4D-mSPECT softverskog paketa (INVIA Medical Imaging Solutions, Ann Arbor, Michigan, USA). Perfuzija miokarda je procenjivana vizuelno, na preseccima po kratkoj osi, vertikalnoj i horizontalnoj dugoj osi, kao i semikvantitativno, procenom zahvaćenosti promena u perfuziji, na polarnim mapama, izraženo u procentima, u odnosu na ukupnu masu miokarda leve komore, odnosno određivanjem ukupnog skora perfuzije u miru (SRS - sa modelom podele miokarda leve komore na 17 segmenata). Skorovanje po pojedinim segmentima je vrednovano od 0 (normalna perfuzija), do 4 (potpuno odsustvo perfuzije-perfuzioni defekt). Visoke vrednosti SRS govore u prilog ireverzibilnog perfuzionog defekta (MI). Pored toga, procenjivano je i sistolno zadebljanje zida leve komore, kao znak vitalnosti miokarda, odnosno, prisustvo različitih poremećaja pokretljivosti (asinergija). Region miokarda je smatran vijabilnim, ako je imao sistolno zadebljanje i vezivanje ^{99m}Tc -sestamibi-ja $\geq 50\%$ od regiona sa maksimalnim nakupljanjem.

Asinergija koja je zahvatala 35-60% perimetra LV smatrala se prihvatljivom, u smislu planiranog operativnog lečenja (155, 157, 158, 160, 294-298).



Slika 27. - SPECT i koronarna angiografija. **A** – Kvantitativni R-gated-SPECT (QGS) bez opterećenja, sa polarnim mapama perfuzionih zona LAD, RCx i RCA i kvantifikovanim defektima perfuzije, zadebljanja i pokretljivosti zida LV (SRS = 20); **B** – 3D QGS istog pacijenta, sa vidljivom (strelica) zonom apikalne asinergije tipa diskinezije (kontura izvan epikardne mreže); **C** i **D** – koronarna angiografija istog pacijenta, sa visokom okluzijom LAD (C) i retrogradnim punjenjem iz RCA (B).

IV-2.8. Preoperativna procena mortalitetnog rizika

Preoperativna procena očekivanog rizika od intraoperativnog mortaliteta (logistički EuroSCORE) i mortaliteta unutar 30 dana (logistički Parsonnet Score), izražena u procentima verovatnoće, vršena je korišćenjem on-line kalkulatora (Slika 28). Rezultati su kasnije poređeni sa observiranim intraoperativnim i mortalitetom unutar 30 dana.

EUROSCORE & Parsonnet Logistic Risk Assessments Of Cardiac Surgery		
Please Note: As you use this calculator, you are simultaneously calculating 2 different Risk Scores. The EUROSCORE and Parsonnet scores use different variables, as indicated in the far left-hand column. Please pay attention to this as you proceed.		
E, P	Age in years	68
E, P	Sex	Male
CLINICAL RISKS		
P	Smoker	No
P	Hypercholesterolemia	No
P	Hypertension	No
P	Diabetes	No
P	Obesity	No
P	Family History of CHD	No
CLINICAL FEATURES & COMORBIDITY		
P	Aortic Valve Disease	No
P	Mitral Valve Disease	No
E	LV Ejection Fraction in %	50
E	Serum creatinine > 2.26 mg%	No
E	C.O.P.D.	No
E	Systolic PAP > 60 mmHg	No
E	Unstable angina	No
E	Recent myocardial infarction (< 90 days)	No
P	LV Aneurysm	No
P	Preop IABP	No
E	Active endocarditis	No
E	Neurological dysfunction	No
E	Extracardiac arteriopathy	No
E, P	Previous cardiac surgery	No
E, P	Critical preoperative state	No
TYPE OF SURGERY		
E	Emergency (within 24hrs)	No
E, P	Other than isolated C.A.B.G.	No
E	Surgery on thoracic aorta	No
E	Postinfarct septal rupture	No
EUROSCORE predicted mortality (logistic)		1.5%
Parsonnet predicted 30 day mortality		2.5%
<p>Nashef SAM et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). European Journal of Cardio-thoracic Surgery 1999;16:9-13</p> <p>Parsonnet V et al. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. Circulation. 1989;79:13-12</p> <p>Designed by Dr John Bayliss (1999-2002) v11 West Hertfordshire Cardiology HTML transfer by Dr. John Coyle</p>		

Slika 28. - EURO-Parsonnet Risk Score: Radni ekran on-line kalkulatora za preoperativnu procenu mortalitetnog rizika (EuroSCORE & Parsonnet Logistic Risk Assessments Of Cardiac Surgery, Version 11. Dostupno na: <http://www.zunis.org/Risk%20of%20Cardiac%20Surgery.htm>).

IV-3. KARDIOHIRURŠKE TERAPIJSKE METODE

IV-3.1. Anestezija i jedinica intenzivnog lečenja

Operacije su izvođene u uslovima opšte endotrahealne anestezije, prema standardnom protokolu Klinike za kardiohirurgiju KCS. Pacijenti su premedicirani lorazepamom u dozi od 4 mg, 1.5 h pre početka operacije. Za uvod u anesteziju, korišćen je midazolam u dozi 2-5 mg, etomidat u dozi 0.3 mg/kg i sukcinil holin u dozi 1 mg/kg. Pacijenti su ventilirani pod pozitivnim pritiskom, pri čemu je korišćena smeša kiseonika (O₂) i gasova iz vazduha, uz frakciju inspiratornog O₂ (FiO₂) od 30% do 50%. Za održavanje anestezije korišćena je infuzija propofola u dozi od 15-50 µg/kg/min. Analgezija se održavala sufentanilom u totalnoj dozi od 0.01 do 0.05 µg/kg/min, a za održavanje mišićne relaksacije korišćen je rokuronijum-bromid u dozi od 8 µg/kg/min.

Osnovni hemodinamski monitoring kod svih operisanih podrazumevao je: kontinuirano praćenje arterijskog pritiska (invazivnim merenjem preko kanile plasirane u a. radialis), krive pulsog talasa, EKG krive (obično u odvodima DII i V₅) i centralnog venskog pritiska (kroz venski kateter plasiran u desnu v. jugularis internu). Svim operisanim pacijentima plasiran je pulmonalni arterijski (Swan-Ganz) kateter, radi merenja i izračunavanja dopunskih hemodinamskih parametara, i to: pritisaka u plućnoj arteriji i kapilarima (PAP, PCWP), minutnog volumena srca (CO), srčanog indeksa (CI), udarnog volumena (SV), plućne (PVR) i sistemske (SVR) vaskularne rezistencije i transpulmonalnog gradijenta (TPG). Tokom čitave hirurške procedure praćeni su: acidobazni, elektrolitni i hematološki status (uzimanjem serije uzoraka arterijske krvi iz a. radialis), kao i saturacija kiseonika u mešanoj venskoj krvi (SvO₂ - uzimanjem uzorka iz a. pulmonalis). U cilju neposredne procene efikasnosti urađene operacije (procenat redukcije LV-ESVI i apsolutna vrednost rezidualnog LV-ESVI) i ostalih morfološko-funkcionalnih parametara leve komore, većini operisanih pacijenata je rađen intraoperativni transezofagusni ECHO pregled.

Postoperativno, u jedinici intenzivnog lečenja, svim operisanim pacijentima je nastavljen elektrofiziološki i hemodinamski monitoring, uz praćenje prethodno navedenih invazivnih pritisaka i parametara za procenu funkcije leve i desne srčane komore.

Neposredno nakon operacije, održavana je umerena hiperventilacija, hiperoksigenacija i umerena respiratorna alkalozna.

IV-3.2. Vantelesna cirkulacija (ECC), protekcija miokarda i hemostaza

U svim operacijama ECC je uspostavljen primenom standardne tehnike parcijalnog kardio-pulmonalnog bypass-a (CPB), sa dovodnom arterijskom linijom u ascendentnoj aorti i odvodnom venskom linijom sa dvostepenom kanilom u desnoj pretkomori i donjoj šupljoj veni. Izuzetak je jedan pacijent, sa udruženim post-infarktним VSD-om, kod kojeg je ECC uspostavljen tehnikom totalnog CPB-a, jedostepenim, okluzivnim kanilama u gornjoj i donjoj šupljoj veni. Neposredno pre kanulacije, sprovedena je sistemska heparinizacija, inicijalnom dozom od 4 mg/kg (400 IJ/kg) heparina, uz monitoring aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT – eng. activated clotting time). Tokom ECC se vrednosti ACT održavaju iznad 480 sekundi, uz dodavanje heparina, po potrebi. Reverzija antikoagulatnog učinka heparina, nakon završetka ECC, vršena je protamin-sulfatom, u dozi od 0.8 mg na 100 IJ datog heparina, do postizanja normalnih vrednosti ACT-a (< 140 sekundi).

Sistem za ECC je punjen primarnim rastvorom (eng. priming solution), koji sadrži 1000 ml Ringer laktata, 75 mL 8.4% NaHCO₃, 250 mL 20% manitola i 5000 IJ heparina. Hemodinamika je, tokom ECC, kontrolisana propulzivnom roller-pumpom, uz protok 2.0 - 2.4 L/m²/min i održavanje srednjeg arterijskog pritiska (MAP) > 60 mmHg. Oksigenacija krvi i razmena gasova u ECC perfuzatu, vršena je pomoću membranskog oksigenatora. Operacije su vršene u uslovima blage sistemske hipotermije, uz održavanje nazofaringealna temperatura 28°C - 34°C, pomoću sistem za razmenu temperature u sklopu ECC. Tokom trajanja ECC, hematokrit je održavan u opsegu 0.20 - 0.25, a koncentracija hemoglobin u cirkulišućem perfuzatu iznad 70 - 80 g/L.

Protekcija miokarda, tokom indukcije i trajanja ishemijskog zastoja srca, obezbeđena je kombinovanom, hemijskom (anterogradno ubrizgavanje kristaloidnog, St. Thomas' kardioplegičnog rastvora, rashlađenog do 4°C, u bulbus aorte) i fizičkom metodom (lokalna aplikacija ledene kaše fiziološkog rastvora NaCl u perikardnu kesu). Indukciona doza St. Thomas' kardioplegije iznosila 20 mL/kg, a doze održavanja, koje su ponavljane na svakih 20 minuta, 10 mL/kg. Brzina infuzije kardioplegičnog rastvora je bila podešena na 250 - 300 mL/min, pri čemu se pritisak u bulbusu aorte kretao 50 - 90 mmHg. Tokom operacije je precizno registrovano vreme trajanja ECC i vreme ishemijskog zastoja miokarda (ACC – eng. aortic cross-clamp time). Vreme reperfuzije miokarda, bilo je približno jednako vremenu prethodnog ishemijskog zastoja.

Reperfuzija započinje konekcijom proksimalnih krajeva SVG sa posebnim sistemom za krvnu reperfuziju i uspostavljanjem protoka kroz LIMA graft - pre uklanjanja totalne aortne klemme, a nastavlja se, do isteka izračunatog potrebnog vremena - nakon kompletiranja procedure i uklanjanja totalne aortne klemme. Volumno opterećenje LV je prevenirano aspiracijom preko “needle vent-a” u bulbusu aorte. U slučaju izostanka spontane, efektivne srčane radnje tokom reperfuzije, vršena je direktna, bifazična DC kardioverzija.

Tokom svih operacija, primenjena je tehnologija intraoperativnog spašavanja krvi (Cell Saver[®] 5+, Haemonetics Corporation, Braintree, MA, U.S.A.), uz autotransfuziju ispranih koncentrovanih eritrocita. Lokalna hemostaza na šavnim linijama je, pored standardnih hirurških tehnika, po potrebi, uspostavljena i primenom bioloških adheziva (autologni, alogeni ili komercijalni fibrinski lepak). Sistemska hemostaza je, pored reverzije antikoagulantnog učinka heparina, korigovana shodno rezultatima “point-of-care” testova rotacione tromboelastometrije (ROTEM[®], Tem International GmbH, Munich, Germany).

IV-3.3. Komorna restorativna hirurška (SVR) strategija

Komorna restorativna hirurška strategija (**Slike 29 i 30**), primenjena u svim slučajevima, gde su za to postojale jasne indikacije, podrazumevala je “3V” kombinaciju procedura (eng. “Vessel, Valve, Ventricle“), i to^(72, 300, 311):

1. Revaskularizaciju miokarda (eng. „Vessel“);
2. Korekciju mitralne regurgitacije (eng. „Valve“); i
3. Restoraciju leve komore (eng. „Ventricle“).

IV-3.3.1. Revaskularizacija miokarda

Revaskularizacija miokarda u sklopu SVR procedure, podrazumevala je kompletnu hiruršku revaskularizaciju svih graftabilnih magistralnih koronarnih arterija sa hemodinamski značajnim stenozama (**Slika 27 i 30**). Leva unutrašnja mamarna arterija (LIMA – eng. left internal mammary artery) korišćena je kao graft izbora za prednju descendentnu granu leve koronarne arterije (LAD – eng. left anterior descending artery), ukoliko je slobodan, pulzatilni protok kroz ovaj graft, pri sistolnom pritisku ≥ 100 mmHg, bio ≥ 80 mL/min⁽³¹²⁾. Za revaskularizaciju ostalih koronarnih arterija, kao i u slučaju nemogućnosti upotrebe adekvatnog LIMA grafta, korišćeni su graftovi autologne v. saphenae magnaе.

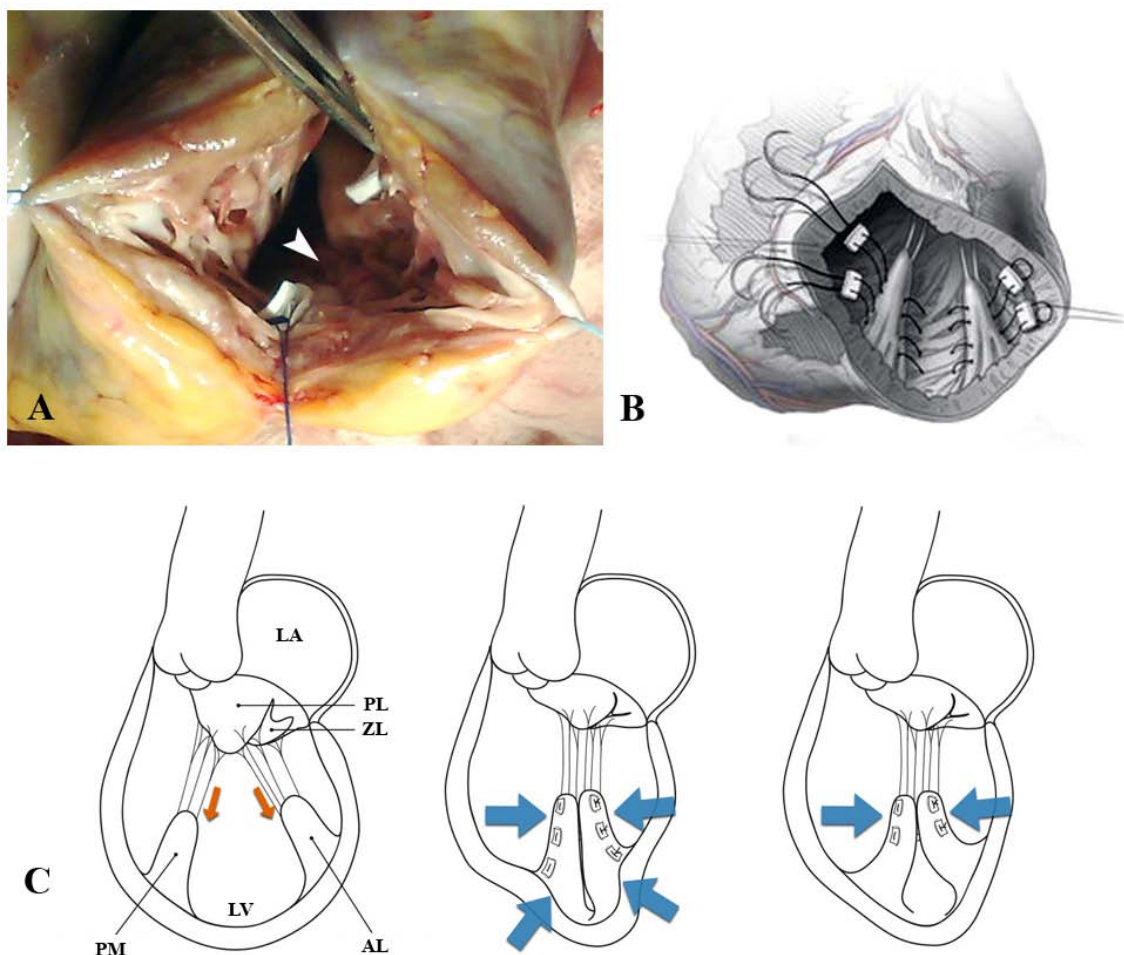
IV-3.3.2. Korekcija mitralne regurgitacije

Korekcija hemodinamski značajne (3+ i 4+), funkcionalne MR, preferencijalno je rađena submitralnim, endoventrikularnim pristupom.

Kod pacijenata sa muskularnom etiologijom MR i sistolnom restrikcijom pokretljivosti listića (tip IIIb po Carpentier-u)^(142, 313, 314), kod kojih je ehokardiografski i intraoperativno verifikovana interpapilarna distanca > 30 mm, korišćena je (izolovano ili udruženo sa drugim tehnikama), procedura kompletne ili parcijalne aproksimacije papilarnih mišića, sa imbrikacijom interpapilarnog dela posteriornog zida LV (**Slika 29**). Aproksimacija je vršena monofilamentnim polipropilenskim 3-0, „U“ šavom, sa teflonskim ojačanjima (pledget-ima). Ovim šavovima se prolazi kroz baze papilarnih mišića i zadnji zid LV, tako da se, nakon vezivanja šava, papilarni mišići približavaju, smanjuje se ugao između njih i dovode se u poziciju koja smanjuje restrikciju i omogućava bolju koaptaciju listića MV⁽¹⁴³⁾.

Kod manjeg broja pacijenata sa MR koja je, delom ili u celini, bila posledica anularne dilatacije (tip I po Carpentier-u) ili centralnog prolapsa A2 i/ili P2 segmenata listića,

vršena je rekonstrukcija MV po Alfieriju (eng. edge-to-edge-repair), endoventrikularnim pristupom ili reduktivna ring-anuloplastika MV, transatrijalnim pristupom^(142, 313, 314).



Slika 29. - Intraoperativni (A) i shematski (B) prikaz tehnike aproksimacije papilarnih mišića sa imbrikacijom (bela strelica) zadnjeg zida LV. C – Shematski prikaz mehanizma nastanka i endoventrikularne korekcije funkcionalne MR (Narandžaste strelice - ukazuju na smer dejstva povećane sile zatezanja tetivnih hordi MV, nastale usled povećanja interpapilarne distance i ugla; Plave strelice - pokazuju smer dejstva korektivnih šavova u tehnici totalne i parcijalne aproksimacije papilarnih mišića). Legenda: LA – leva pretkomora; LV – leva komora; PL – prednji listić MV; ZL – zadnji listić MV; PM – posteromedijalni papilarni mišić; AL - anteroleateralni papilarni mišić. Shematski prikazi modifikovani prema referencama^(310, 315).

IV-3.3.3. Restoracija leve komore

Restoracija leve komore podrazumevala je korekciju veličine, oblika i orijentacije vlakana postinfarktno remodelovane LV, modifikovanom tehnikom cirkularne endoventrikularne patch-plastike (CEVPP) po Vincent Dor-u⁽³¹⁶⁻³¹⁸⁾. Ova procedura je rađena nakon završetka kompletne hirurške revaskularizacije, na zaustavljenom, praznom srcu, sa započetom reperfuzijom (**Slika 30**).

Redukcijom veličine leve komore, SVR^(73, 74):

- Smanjuje zidni stres (čime se čuva udaljeni, zdrav miokard);
- Smanjuje ili eliminiše ekspanziju asinergične zone;
- Vraća zapreminu LV u fiziološke okvire.

Korekcijom sferičnog u elipsoidni oblik leve komore, SVR:

- Poboljšava ejectionu fazu komore (efikasnije pražnjenje);
- Poboljšava sukcionu fazu komore (efikasnije punjenje).

Korekcijom orijentacije miokardnih vlakana, SVR:

- Koriguje intrakavitarnu reologiju (ulazne i izlazne osovine LV);
- Dovodi papilarne mišiće u fiziološki položaj (normalizuje koaptacioni ugao i dubinu).

Komorna incizija je započinjana u zoni maksimalnog ulegnuća miokarda prednjeg zida LV, paralelno i 2 - 2.5 cm ulevo od LAD. Dužina incizije je zavisila od površine zahvaćene MI. Reperfuzijom kroz LAD graft, identifikovana je zona prokrvljenosti zida LV, koja je ukazivala na mesto gde se incizija obično završavala. Nakon kompletiranja incizije i pažljive aspiracije zaostale krvi, vršena je temeljna inspekcija unutrašnjosti LV, uz uklanjanje eventualno prisutnih intraluminalnih tromba ili masivnih kalcijumskih subendokardnih depozita. Radi planiranja restorativne strategije, vršena je prethodna temeljna evaluacija anatomskih struktura unutar šupline LV, u cilju procene: ekstenzivnosti i transmuralnosti IM, identifikacije tranzitorne zone prema zdravom miokardu, procene interpapilarne distance i anatomskog integriteta MV aparata. U slučaju postojanja značajne MR, korekcija (prethodno opisanom tehnikom) je vršena u ovoj fazi.

Cirkularni endoventrikularni šav "duvankese", monofilamentnim polipropilenom 3-0, po Fontan-u, plasiran je, počev od mesta budućeg apeksa LV, duž grance infarktne i zone zdravog miokarda (kod diskinetičnih lezija), odnosno, 1-2 cm iznad ove zone (kod

akinetičnih lezija), vodeći računa da se najveći deo komorne redukcije obavi u apiko-septalnom i apiko-ateriornom području, te da se, pri tome, oblik rezidualne šupljina LV što više približi fiziološkom, elipsoidnom. Lokalizacija, a naročito stepen zatezanja šava po Fontan-u, trebalo je da obezbedi planirani oblik i rezidualnu, dijastolnu zapreminu, a da pri tome (preteranom redukcijom volumena), ne uzrokuje restriktivnu fiziologiju LV. U odsustvu savremenih pomagala (specijalni inflatibilni endoventrikularni geometrijski model, "SVR System with Mannequin", Chase Medical Ltd, Richardson, Texas, U.S.A.), ovaj uslov je realizovan zatezanjem prethodno postavljenog Fontan-ovog šava, uz dvotrećinsku redukciju dijametra zone koju je ograničavao u nezategnutom stanju⁽¹⁷⁹⁾.

Rezidualni otvor LV zatvaran je ovalno iskrojenim dakronskim umetkom („Hemapatch Knitted“, Maquet, Getinge Group, Rastatt, Germany), monofilamentnim polipropilenskim 3-0 šavom, kontinuiranom, radijalnom tehnikom, u zoni prethodno postavljenog Fontan-ovog šava. Uzdužna osovina ovalnog dakronskog umetka, orijentisana je tako, da se poklapa sa orijentacijom miokardnih vlakana ascendentnog segmenta HVMT u zoni rezidualnog otvora LV. Dijametri (uzdužni i poprečni) ovog umetka su bili 3-5 mm veći od dijametara rezidualnog otvora LV, čime se osiguravalo dovoljno materijala za stabilnu hiruršku hemostazu. Kod većih rezidualnih otvora, ventrikularna strana umetka je oblagana autolognim perikardom, radi smanjenja rizika od intrakavitarnе tromboze. U retkim slučajevima, kad dijametar inicijalnog otvora LV nije prelazio 3 cm, dakronski umetak nije korišćen, već se rezidualni otvor zatvarao višestrukim Fontan-ovim šavovima, sa progresivnim smanjenjem dijametara, do potpune okluzije. Neposredno pre definitivnog zatvaranja lumena, vršena je minuciozna deaeracija, punjenjem LV u Trendelenburg-ovom položaju pacijenta. Ovaj postupak je omogućavao uvid u kvalitet i eventualne korekcije hemostaze na šavnoj liniji.

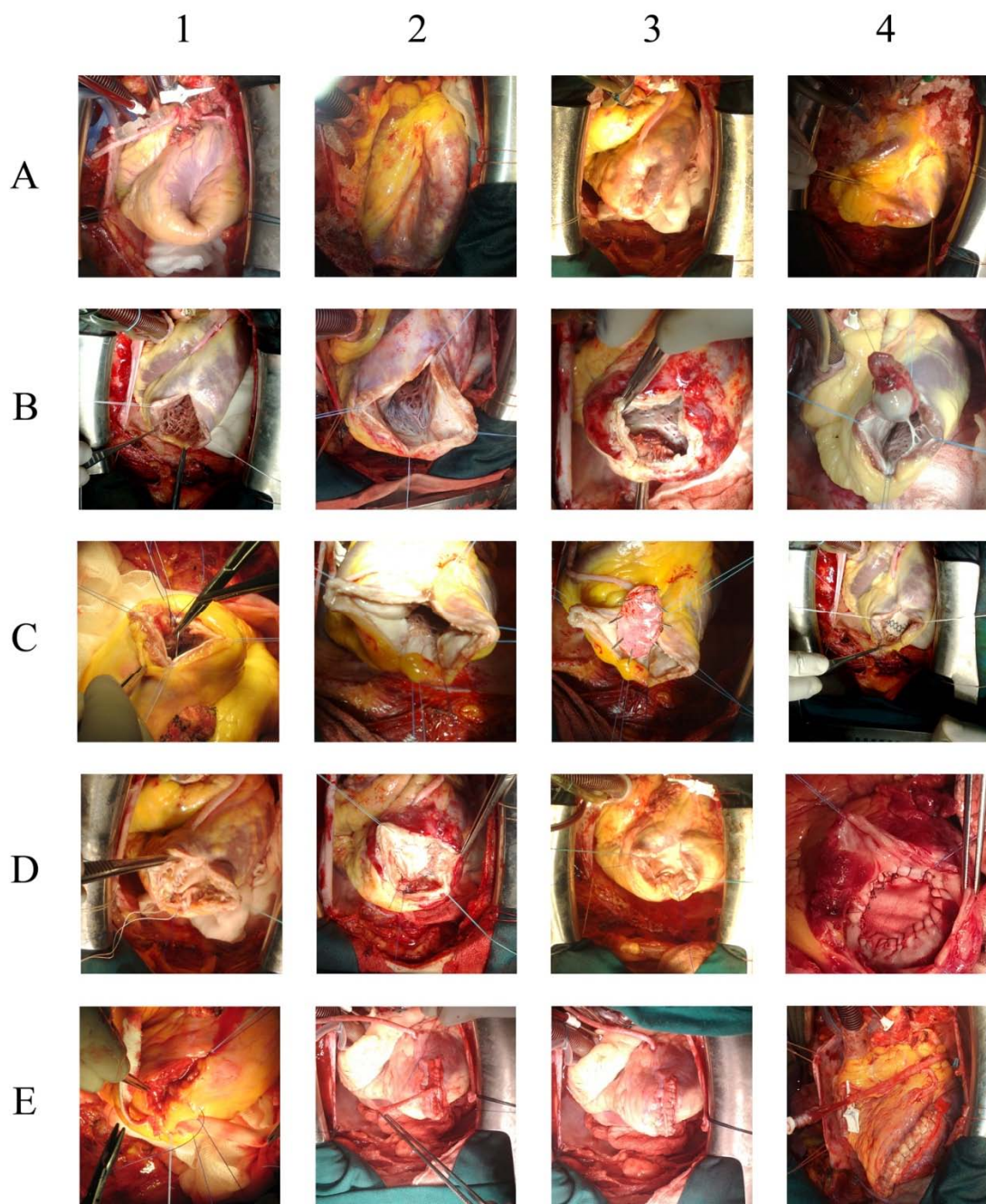
Preostali, ekstraluminalni deo miokarda (ožiljak) prednjeg zida LV, adaptiran je "sendvič" tehnikom, sa spoljašnjim ojačanjem Teflon filc-trakama („Bard – DeBakey“ Double Velour Fabric, Bard PV Inc., Tempe, AZ, U.S.A.) i fiksiran monofilamentnim polipropilenskim 3-0 šavom u dva sloja (najpre "madrac", a zatim "over-and-over" tehnikom). Hemostaza na šavnoj liniji je, po potrebi, osiguravana lokalnom aplikacijom autolognog ("Vivostat", Alleroed, Denmark) ili heterolognog („Beriplast P Combi-Set“, CSL Behring GmbH, Hattersheim am Main, Deutschland) fibrinskog lepka.

Srčana radnja, nakon perioda ishemijskog zastoja, uspostavljena je ili spontano (u toku reperfuzije preko graftova) ili nakon DC konverzije (opisano ranije). Deaeracija komore je ponavljana neposredno pre skidanja totalne aortne kleme (preko vent-a u bulbusu aorte). Proksimalne anastomoze venskih graftova su kreirane standardnom tehnikom, pod parcijalnom klemom na ushodnoj aorti.

Nakon završetka čitave procedure, tokom priprema za odvajanje od ECC, vršena je inicijalna intraoperativna provera anatomskih endoventrikularnih rekonstrukcija transezofagusnim ekokardiografskim pregledom. Po odvajanju pacijenta od ECC, transezofagusni pregled je ponovljen, uz volumno opterećenje LV.

Pridržavajući se principa 3V-SVR strategije (**Slika 30**), u svetlu saznanja o HVMT, očekivanja su bila da se operacijom postignu sledeći ciljevi^(73, 74):

- Kompletna miokardna revaskularizacija;
- Redukcija volumena LV, na račun septalnog, anteriornog i inferiornog zida;
- Restitucija elipsoidnog oblika LV redukcijom duge i kratke osovine LV;
- Reorijentacija miokardnih vlakana LV, u skladu sa konceptom HVMT;
- Pozicioniranje baza papilarnih mišića prema apeksu LV i uspostavljanje koaptacionog ugla $< 60^{\circ}$;
- Korekcija značajne funkcionalne mitralne regurgitacije.



Slika 30. - Intraoperativni prikaz ključnih koraka restorativne hirurgije leve komore tehnikom modifikovane cirkularne endoventrikularne patch plastike po Vincent Dor-u. **A1-A4** – Različiti stepeni deformiteta prednjeg zida (znak “zgažene ping-pong loptice”), uočljivi nakon potpunog pražnjenja LV. **B1-B4** – Postinciziona inspekcija šupljine LV. B1 – parcijalna nekompakcija i ishemija prednjeg zida LV; B2 - masivan prednji IM sa „porcelanskim“ endokardom (gubitak trabekulacije); B3 – intrakavitarni organizovani tromb sa širokom bazom nizek emboligeni potencijal); B4 –

stari fibrozno izmenjeni tromb pripojen za zid LV gracilnom trabekulom (visok emboligeni potencijal). **C1-C4** – Cirkularni endoventrikularni redukcionni šav po Fontan-u, formiranje neo-apeksa i Dacron patch-plastika rezidualnog otvora LV. C1-C2 – Fontan-ov šav “duvakese” (eng. purse-string suture) u tranzicionoj zoni, čijim zatezanjem se vrši redukcija inicijalnog otvora; C3 – Ovalno oblikovani Dakronski patch i autogni perikard (sa komorne strane) pre zatvaranja rezidualnog otvora; C4 – Dakronski ovalni endoventrikularni patch produžno ušiven oko Fontan-ovog šava, uz deaeraciju LV. **D1-D4** – Kompletirana cirkularna endoventrikularna patch plastika. **E1-E4** – Sutura ekstraluminalnog ostatka LV, ojačana Teflon filc-trakama.

IV-4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Na početku istraživanja sve varijable su opisane klasičnim deskriptivnim statističkim metodama. Posmatrane numeričke varijable, opisane su klasičnim merama centralne tendencije i merama varijabiliteta: aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom i medijanom. Prikaz dobijenih rezultata dat je tabelarno i grafički.

Za poređenje atributivnih obeležja posmatranja između analiziranih podgrupa ispitanika (redukcija LV-ESVI \geq 30%, rezidualni LV-ESVI \leq 60mL/m², kao i kod postignuta oba kriterijuma), korišćen je Pirson-ov χ^2 test (tablice kontingencije) u slučaju da je posmatrana varijabla imala više od dve kategorije, dok je, kod dvokategorijalnih varijabli korišćen Fisher-ov test (imajući u vidu ukupan broj od 40 ispitanika). Kod poređenja primenjene terapije tokom posmatranih vremena merenja, disritmija u EKG nalazu, kao i promene učestalosti ispitanika sa postignutim kriterijuma postavljenim prema ultrazvučnim parametrima, korišćen je Mc Nemar-ov test.

Za analizu vrednosti numeričkih obeležja posmatranja između posmatranih podgrupa ispitanika (podgrupe na osnovu postignutih kriterijuma), izbor testa zavisio je od normalnosti raspodele podataka. U slučaju normalne raspodele podataka, korišćen je t-test, a u slučaju raspodele podataka različite od normalne, Mann Whitney U test. Normalnost raspodele podataka ispitivan je Koglmorov Smirnov-im testom.

Za analizu vrednosti ultrazvučnih parametara (numerička obeležja posmatranja sa normalnom raspodelom), korišćena je jednofaktorska analiza varijanse sa ponovljenim merenjima mix model (RM-ANOVA mix model), dok je za posmatrane skorove i ostala numerička neparametarska obeležja posmatranja korišćena je Generalizovana jednačina (Generalized Estimated Equations).

Logističkom regresionom analizom određivani su prediktori razlike između posmatranih podgrupa ispitanika, formiranih prema napred navedenim kriterijumima. Logističkom regresijom određivan je unakrsni odnos šansi (odds ratio) za posmatrane faktore rizika, kao i verovatnoća postizanja nekog od postavljenih kriterijuma u slučaju njihovog ispoljavanja.

Preživljavanje ispitanika analizirano je Kaplan Meier-ovim krivama, a za njihovo poređenje, između napred navedenih podgrupa, korišćen je Log Rank test. Utvrđivanje eventualnih prediktora preživljavanja vršeno je Cox-ovom regresionom analizom.

ROC krivama (eng. receiver operating characteristic) i površinom ispod njih (AUC – eng. area under curve), određivana je validnost postignutih kriterijuma, prema posmatranom ultrazvučnom parametru LV-ESVI, u proceni preživljavanja ispitanika.

Granična vrednost za prihvatanje hipoteze o postojanju razlike između testiranih grupa u analiziranim varijablama postavljena je na $p < 0.05$.

U cilju izvođenja neophodnih statističkih testiranja, korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows[®] (verzija 18.0).

V - REZULTATI

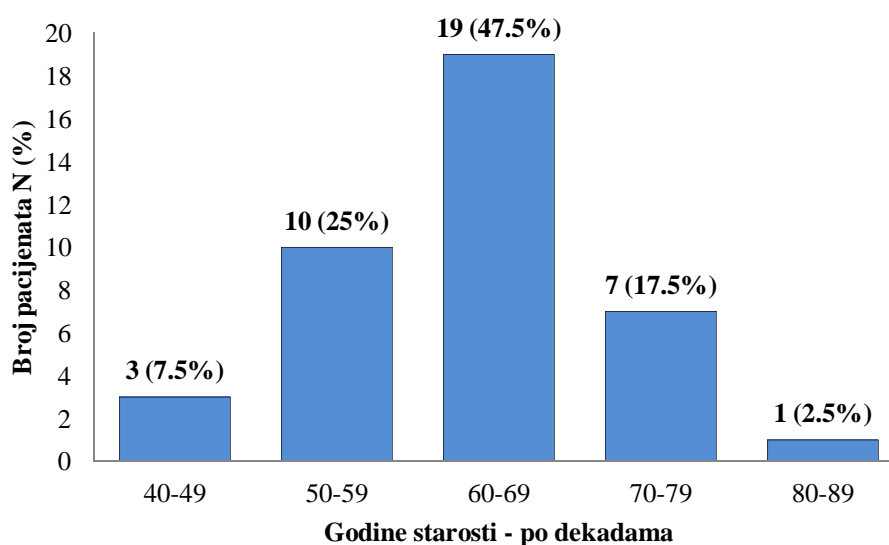
V-1. PREOPERATIVNE KARAKTERISTIKE STUDIJSKE POPULACIJE

V-1.1. Demografske karakteristike studijske populacije

Studijom je obuhvaćeno ukupno 40 pacijenata, koji su ispunjavali ranije definisane ulazne kriterijume. Njihova prosečna starost je iznosila 62.2 ± 8.2 godina, sa medijanom 62. Najmlađi pacijent u studiji imao je 47, a najstariji 84 godine.

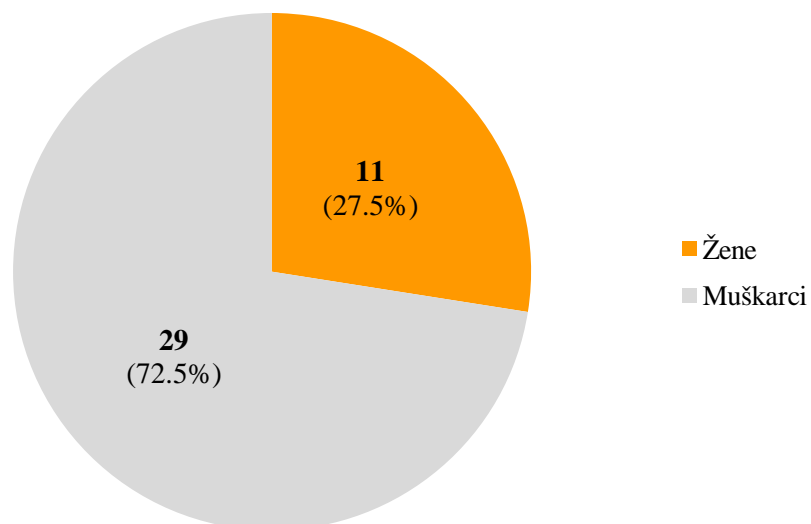
Najveći broj ispitanika (47.5%) bio je u sedmoj životnoj dekadi (**Grafikon 9**).

Grafikon 9. – Distribucija pacijenata po starosnim dekadama.



Od ukupnog broja pacijenata, 29 (72.5%) je bilo muškog, a 11 (27.5%) ženskog pola (Grafikon 10).

Grafikon 10. – Distribucija pacijenata po polu.



V-1.2. Antropometrijske karakteristike studijske populacije

Svim pacijentima izmerena je telesna visina i telesna masa, a na osnovu navedenih parametara, izračunati su telesna površina (BSA) i indeks telesne mase (BMI).

Antropometrijske karakteristike studijske populacije, prikazane su u Tabeli 6.

Tabela 6. - Antropometrijski parametri.

Parametar	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Telesna masa (kg)	78.3	11.1	80	50	102
Telesna visina (cm)	172.0	9.16	174	150	187
BSA (m ²)	1.92	0.16	1.93	1.49	2.20
BMI (kg/m ²)	26.58	4.23	25.15	19.50	39.80

Legenda: BSA – telesna površina; BMI – indeks telesne mase

Studijsku populaciju su činili pacijenti prosečne telesne konstitucije.

Na osnovu dobijenih podataka o vrednostima BMI, pacijenti su dodatno razvrstani u različite kategorije uhranjenosti, a njihova distribucija prikazana je u Tabeli 7.

Tabela 7. - Kategorije uhranjenosti

Parametar	Kriterijum	N	%
Gojaznost*	ne	20	50.0%
	da	20	50.0%
Kategorije uhranjenosti **	normalna	20	50.0%
	umerena gojaznost	12	30.0%
	prekomerna gojaznost	6	15.0%
	patološka gojaznost	2	5.0%

* BMI (kg/m²): < 25 kg/m² odsustvo gojaznosti; ≥ 25 kg/m² postojanje gojaznosti
** BMI = 25.0-29.9 umerena; BMI = 30.0-34.9 prekomerna; BMI ≥ 35.0 patološka gojaznost

Studijom je obuhvaćen jednak broj gojaznih i negojaznih pacijenata. U kategoriji gojaznih, većinu čine osobe sa umerenom gojaznošću, dok je broj prekomerno i patološki gojaznih relativno manji.

V-1.3. Faktori rizika za koronarno ishemijsku bolest srca

Za sve pacijente je, anamnestički i laboratorijski, utvrđeno eventualno prisustvo i odgovarajući stepen izraženosti faktora rizika za IHD (gojaznost je prikazana sa antropometrijskim karakteristikama). Distribucija pacijenata prema navedenim kriterijumima i obeležjima posmatranja za nasleđe, pušenje, hipertenziju, Diabetes mellitus i dislipidemiju, prikazana je u Tabelama 8 i 9.

Tabela 8. - Nasledni faktor, pušenje i hipertenzija.

Parametar	Kriterijum	N	%
Nasledni faktor za IHD	ne	1	2.5%
	da	39	97.5%
Pušenje	ne	14	35.0%
	da	26	65.0%
<i>Godine pušačkog staža</i>	<5	0	0.0%
	5-10	1	3.8%
	>10	25	96.2%
<i>Broj dnevno popušanih cigareta</i>	<20	6	23.1%
	20-40	19	73.1%
	>40	1	3.8%
Hipertenzija	ne	1	2.5%
	da	39	97.5%
<i>Sistolni pritisak (mmHg)</i>	normalno <140	1	2.5%
	blaga 140–159	27	67.5%
	teska 160–179	10	25.0%
	maligna ≥180	2	5.0%
<i>Dijastolni pritisak (mmHg)</i>	normalno <90	7	17.5%
	blaga 90–99	22	55.0%
	teska 100–109	10	25.0%

Iz Tabele 8 se vidi da su gotovo svi pacijenti imali pozitivnu porodičnu anamnezu za IHD. Pušenje je, kao faktor rizika, bilo prisutno kod dve trećine pacijenata. Većina pušača je duže od deset godina konzumirala 1-2 kutije cigareta dnevno.

Hipertenziju su imali gotovo svi pacijenti uključeni u studiju. U većini slučajeva se radilo o blagoj hipertenziji (sistolnoj i dijastolnoj). Malignu hipertenziju su imala samo dva pacijenta.

Tabela 9. - Diabetes mellitus i dislipidemija.

Parametar	Kriterijum	N	%
Diabetes mellitus	ne	20	50.0%
	da	20	50.0%
<i>Kontrola glikemije kod DM</i>	dijeta	1	5.0%
	oralna	12	60.0%
	insulin	7	35.0%
Dislipidemija	ne	4	10.0%
	da	36	90.0%
<i>Totalni holesterol (mmol/L)*</i>	<5.1	5	12.5%
	5.1-6.1	23	57.5%
	>6.1	12	30.0%
<i>LDL holesterol (mmol/L)*</i>	<3.3	4	10.0%
	3.3-4.1	23	57.5%
	>4.1	13	32.5%
<i>HDL holesterol (mmol/L)*</i>	>1.5	3	7.5%
	1.0-1.5	35	87.5%
	<1.0	2	5.0%
<i>Trigliceridi (mmol/L)*</i>	<1.7	5	12.5%
	1.7-3.9	23	57.5%
	>3.9	12	30.0%

Legenda: DM – Diabetes mellitus; LDL – Lipoproteini niske gustine; HDL – Lipoproteini visoke gustine.
* Intervali laboratorijskih vrednosti plazma lipida reprezentuju: nizak, umeren i visok rizik za nastanak ateroskleroze.

Polovina pacijenata uključenih u studiju imala je dijabetes mellitus. Glikemija je kod većine dijabetičara kontrolisana oralnom terapijom, dok je, nešto više od trećine dijabetičara bilo na insulinskoj terapiji. Dislipidemija je bila prisutna kod skoro svih pacijenata, pri čemu je većina njih bila u kategoriji umerenog rizika za aterosklerozu.

V-1.4. Pridružena oboljenja - komorbiditet

Distribucija učestalosti komorbiditeta u studijskoj populaciji, prikazana je u Tabeli 10.

Tabela 10. - Komorbiditet.

Parametar	Kriterijum	N	%
Cerebrovaskularna bolest	ne	31	77.5%
	da	9	22.5%
Periferna vaskularna bolest	ne	10	25.0%
	da	30	75.0%
Hronična bolest pluća	ne	24	60.0%
	da	16	40.0%
Hronična bolest bubrega	ne	33	82.5%
	da	7	17.5%
Hronična bolest jetre	ne	37	92.5%
	da	3	7.5%
Hronična anemija	ne	30	75.0%
	da	10	25.0%
Hronična sistemska-autoimuna bolest	ne	38	95.0%
	da	2	5.0%

Legenda: IHD – koronarno ishemijska bolest srca.

Od pridruženih oboljenja, najčešće je bila prisutna periferna vaskularna i hronična bolest pluća, dok su se ostala oboljenja javljala u relativno manjem procentu.

V-1.5. Preoperativni klinički funkcionalni status

Prisustvo i težina srčane slabosti (NYHA klasifikacija), odnosno angine pectoris (CCS klasifikacija) utvrđeni su i gradirani kod svih pacijenata u studiji. Distribucija pacijenata prema navedenim kriterijumima prikazana je u Tabeli 11.

Tabela 11. - Preoperativni klinički funkcionalni status.

Parametar	N	%
NYHA III	29	72.5
NYHA IV	11	27.5
CCS III	16	40.0
CCS IV	24	60.0

Legenda: NYHA – New York Heart Association; CCS – Canadian Cardiovascular Society.

Prema podacima iz Tabele 11, evidentno je da se radi o klinički teškim pacijentima, u uznapređovalim stadijumima srčane slabosti i/ili angine pectoris.

V-1.6. Preoperativni elektrofiziološki status

Distribucija pacijenata u skladu sa preoperativnim elektrofiziološkim statusom prikazana je u Tabeli 12.

Tabela 12. - Preoperativni elektrofiziološki status.

Parametar	N	%
Sinusni ritam	36	90.0
Atrijalna fibrilacija/flater	4	10.0
Komorne ekstrasistole	8	20.0
AV blok	0	0
Blok leve grane	5	12.5
Blok desne grane	1	2.5

Legenda: AV – Atrio-ventrikularni.

Učestalost srčanih disritmija u studijskoj populaciji je bila mala.

V-1.7. Preoperativni koronarno ishemijski status

Distribucija pacijenata u odnosu na vrstu, evolutivni stadijum i koronarnu distribuciju miokardne ishemije (Tabela 13), ukupan broj infarkta miokarda (Tabela 14), primarnu nehiruršku revaskularizaciju miokarda (Tabela 15) i angiografske karakteristike koronarne cirkulacije (Tabela 16), detaljno ilustruje preoperativni koronarno ishemijski status pacijenata uključenih u studiju.

Tabela 13. - Vrsta, stadijum i distribucija miokardne ishemije.

Parametar	Kriterijum	N	%
STEMI unutar 90 dana	ne	24	60.0%
	da	16	40.0%
LAD STEMI	0	1	2.5%
	1	28	70.0%
	2	11	27.5%
RCx STEMI	0	36	90.0%
	1	4	10.0%
RCA STEMI	0	30	75.0%
	1	9	22.5%
	2	1	2.5%
NSTEMI unutar 90 dana	ne	39	97.5%
	da	1	2.5%
LAD NSTEMI	0	29	72.5%
	1	11	27.5%
RCx NSTEMI	0	36	90.0%
	1	4	10.0%
RCA NSTEMI	0	37	92.5%
	1	3	7.5%

Legenda: STEMI – Infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta; NSTEMI – Infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta; LAD – prednje descendenta grana leve koronarne arterije; RCx – cirkumfleksna grana leve koronarne arterije; RCA – desna koronarna arterija

Znatno veći broj pacijenata je preoperativno, unutar 90 dana, imao STEMI, dok je NSTEMI, u istom periodu, imao samo jedan pacijent. Daleko najčešća lokalizacija svežih i starijih STEMI, nalazi se u zoni snabdevanja LAD. Stariji NSTEMI su, takođe, bili najčešći u irigacionom području LAD.

Tabela 14. - Ukupan broj infarkta miokarda.

Parametar	Kriterijum	N	%
Ukupan broj MI	1	9	22.5%
	2	19	47.5%
	3	12	30.0%
Ukupan broj STEMI	1	20	50.0%
	2	15	37.5%
	3	5	12.5%
Ukupan broj NSTEMI	0	24	60.0%
	1	14	35.0%
	2	2	5.0%

Legenda: AIM – Akutni infarkt miokarda; STEMI – Infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta; NSTEMI – Infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta;

Iz Tabele 14 se vidi da je većina pacijenata imala više od jednog MI. Broj multiplih STEMI, najčešće ponavljanih u LAD zoni, bio je znatno veći od broja multiplih NSTEMI.

Tabela 15. - Primarna nehirurška revaskularizacija miokarda.

Parametar	Kriterijum	N	%
Fibrinolitička terapija	ne	33	82.5%
	da	7	17.5%
Primarna PCI	ne	34	85.0%
	da	6	15.0%

Legenda: PCI – Perkutana koronarna intervencija.

Primarna nehirurška revaskularizacija je rađena kod relativno malog broja pacijenata. Kod 5 pacijenata su, preoperativno, bile primenjene obe metode primarne nehirurške revaskularizacije miokarda.

Tabela 16. - Angiografske karakteristike koronarne cirkulacije.

Parametar	Kriterijum	N	%
Koronarne arterije sa stenozom >50%	1	4	10.0%
	2	10	25.0%
	3	26	65.0%
LAD TIMI gradus	0 - bez perfuzije	13	32.5%
	1 - penetracija	14	35.0%
	2 - parcijalna perfuzija	13	32.5%
	3 - kompletna perfuzija	0	0.0%
LMCA stenoza >30%	ne	31	77.5%
	da	9	22.5%

Legenda: TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction; LMCA – Glavno stablo leve koronarne arterije

Najveći broj pacijenata je imao ozbiljnu trosudovnu koronarnu bolest, u sklopu koje su postojale angiografski teške, okluzivne (TIMI 0) i subokluzivne (TIMI 1) promene na LAD. Približno četvrtina pacijenata je imala LMCA stenozu veću od 30%.

V-1.8. Preoperativna medikamentozna terapija

Distribucija pacijenata u skladu sa preoperativnom medikamentoznom terapijom prikazana je u Tabeli 17.

Tabela 17. – Preoperativna medikamentozna terapija.

Parametar	N	%
Beta-blokator	40	100.00
ACE-inhibitor	32	80.00
Aspirin	40	100.00
Statin	34	85.00
Spironolakton	10	25.00
Amiodaron	3	7.50
Nitrat	32	80.00
Diuretik - osim antagoniste aldosterona	25	62.50
Kardiotonik	6	15.00
Kalcijum-blokator	1	2.50
Antikoagulans	6	15.00

Legenda: ACE – Angiotenzin konvertujući enzim.

Većina pacijenata je preoperativno medikamentozno lečena u skladu sa standardima i preporukama za tretman ICM(15-17, 87, 88).

V-1.9. Preoperativni ehokardiografski parametri

Distribucija vrednosti morfoloških i funkcionalnih ECHO parametara leve komore (Tabela 18), mitralne valvule (Tabela 19) i desne komore (Tabela 20), ilustruje težinu postinfarktne remodelovanja komornog miokarda pacijenata uključenih u studiju.

V-1.9.1. Ehokardiografski parametri leve komore

Vrednosti preoperativnih ECHO parametara leve komore prikazane su u Tabeli 18.

Tabela 18. - Preoperativni ehokardiografski parametri leve komore.

Parametar	$X \pm SD$	min-max
LV-EDD (mm)	62.40±6.38	52-78
LV-ESD (mm)	47.68±6.45	35-64
LV-EDV (mL)	236.83±56.46	149-365
LV-ESV (mL)	138.75±40.67	74-268
LV-EDVI (mL/m ²)	123.59±29.65	70.95-189.41
LV-ESVI (mL/m ²)	72.48±21.50	37.94-134.00
LV-EF (%)	31.80±6.35	15-45
LV-SI	0.59±0.06	0.50-0.71
LV – procenat asinergije (%)	43.75±7.97	30-60
LV- debljina septuma (mm)	8.50±2.05	4-13
LV- debljina zadnjeg zida (mm)	9.38±1.55	5-13
LV- LAD zona - tip asinergije*	N	%
<i>Normokinezija</i>	1	2.5
<i>Hipokinezija</i>	1	2.5
<i>Akinezija</i>	20	50.0
<i>Diskinezija</i>	18	45.0
LV- LAD zona – vijabilnost*	N	%
<i>Odsutna</i>	17	42.5
<i>< 50% debljine zida</i>	23	57.5
LV-intrakavitarni tromb	18	45.0

Legenda: LV-EDD – end-dijastolni dijametar leve komore; LV-ESD – end-sistolni dijametar leve komore; LV-EDV – end-dijastolni volume leve komore; LV-ESV – end-sistolni volume leve komore; LV-EDVI – end-dijastolni volume indeks leve komore; LV-ESVI – end-sistolni volume indeks leve komore; LV-EF – e젝ciona frakcija leve komore; LV-SI – indeks sferičnosti leve komore; LAD – prednja descendentna grana leve koronarne arterije.

* LV- LAD zona - tip asinergije i LV- LAD zona - vijabilnost prikazani su kao N uz %

Preoperativni ECHO parametri ukazuju na odmakli stadijum postinfarktne remodelovanja, sa umereno do teško sniženom sistolnom funkcijom (LV-EF) leve

komore. Apsolutne (LV-EDV, LV-ESV) i indeksirane vrednosti (LV-EDVI, LV-ESVI) volumetrijskih parametara, govore u prilog umerenog do teškog uvećanja zapremine leve komore, sa promenom oblika u smislu sferičnog remodelovanja (LV-SI). Procenat asinergije je bio u skladu sa, ranije definisanim, ulaznim kriterijumima. Svi pacijenti su imali odmakle tipove asinergije (akinezija, diskinezija), što je bilo u skladu sa nalazom teških poremećaja vijabilnosti (odsutna ili prisutna u <50% debljine zida) u LV-LAD infarktnoj zoni. Skoro polovina pacijenata je imala prizidni tromb u vrhu leve komore.

V-1.9.2. Ehokardiografski parametri mitralne valvule

Vrednosti preoperativnih ECHO parametara mitralne valvule prikazani su u Tabeli 19.

Tabela 19. - Preoperativni ehokardiografski parametri mitralne valvule.

Parametar	N	%
MR 1+	12	30.0
MR 2+	19	47.5
MR 3+	8	20.0
MR 4+	1	2.5

Legenda: MR – mitralna regurgitacija.

Hemodinamski značajnu mitralnu regurgitaciju (3+ i 4+), imalo je 9 (22.5%) pacijenta uključenih u studiju.

V-1.9.3. Ehokardiografski parametri desne komore

Vrednosti preoperativnih ECHO parametara desne komore prikazani su u Tabeli 20.

Tabela 20. - Preoperativni ehokardiografski parametri desne komore.

Parametar	$X \pm SD$	min-max
PAPs (mmHg)	40.60±13.61	22-80
TAPSE (mm)	15.75±2.51	9-19

Legenda: PAPs – sistolni pritisak u pulmonalnoj arteriji; TAPSE – sistolna ekscurzija ravni trikuspidnog anulusa.

Funkcionalni preoperativni ECHO parametri ukazuju blago do umereno sniženu sistolnu funkciju desne komore.

V-1.10. Preoperativna procena mortalitetnog rizika i urgentnost operacije

Preoperativna procena očekivanog rizika od intraoperativnog (logistički Euro Score) i mortaliteta unutar 30 dana (logistički Parsonnet Score) prikazana je u Tabeli 21.

Tabela 21. - Preoperativna procena rizika.

Parametar	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Euro Score (%)	22.6	22.3	12.3	3.7	97.8
Parsonnet Score (%)	17.5	12.5	13.6	3.7	59.5

Veliki opseg varijabilnosti očekivanih vrednosti preoperativnog rizika, može se objasniti činjenicom da je kod 5 (12.5%) pacijenata postojalo kritično teško preoperativno stanje, a kod jednog pacijenta (2.5%) je operacija urađena u sklopu reanimacionog postupka.

V-2. INTRAOPERATIVNE KARAKTERISTIKE STUDIJSKE POPULACIJE

V-2.1. Opšti intraoperativni parametri

U Tabeli 22, prikazani su podaci vezani za najvažnije opšte intraoperativne parametre.

Tabela 22. – Opšti intraoperativni parametri.

Parametar	$X \pm SD, N^*$	min-max, %*
ECC vreme	$X \pm SD$	min-max
ECC (min)	142.48±56.72	75-364
ACC (min)	80.75±26.56	45-160
Uspostava srčane aktivnosti	N	%
Spontana	23	57.5
DC konverzija	17	42.5

Legenda: ECC – ekstrakorporalna cirkulacija; ACC – totalna aortna klema; DC – jednosmerna struja;
* ECC parametri su prikazani kao $X \pm SD$ uz min-max, a ostali kao N uz %

Relativno kratko prosečno trajanje totalne aortne kleme (ACC) i vremena na ekstrakorporalnom krvotoku (ECC), u svetlu kompleksnosti hirurškog zahvata, bili su preduslov za dobru intraoperativnu protekciju miokarda, o čemu svedoči visok procenat spontanog uspostavljanja elektro-mehaničke aktivnosti srca.

V-2.2. Strategija komorne restorativne hirurgije

Komorna restorativna “3V” (eng. “vessel, valve, ventricle“) hiurška strategija, primenjena je u svim slučajevima, gde su za to postojale jasne indikacije. U Tabelama 23-25 prikazana je distribucija intraoperativnih parametara: miokardne revaskularizacije, komorne restorativne tehnike i procedura na mitralnom valvularnom aparatu.

Tabela 23. - Revaskularizacija miokarda.

Parametar	N	%
Broj distalnih anastomoza po pacijentu:		
0	1	2.5
1	6	15.0
2	7	17.5
3	20	50.0
4	5	12.5
5	1	2.5
LIMA distalne anastomoze	17	42.5
SVG distalne anastomoze:		
0	4	10.0
1	4	10.0
2	15	37.5
3	14	35.0
4	3	7.5
Endarterektomija koronarne arterije	3	7.5
<i>Legenda: LIMA – leva unutrašnja mamarna arterija; SVG – graft vene safene;</i>		

Kompletna hirurška revaskularizacija rađena je kod svih pacijenata, shodno broju graftabilnih koronarnih arterija sa hemodinamski značajnim stenozama. Najveći broj pacijenata je imao 3 distalne anastomoze na koronarnim arterijama. Revaskularizacija u perfuzionoj zoni LAD je rađena bez obzira na vijabilnost miokarda u toj zoni. Za LAD graft, kod 17 pacijenata je korišćena LIMA, a kod ostalih SVG.

Tabela 24. - Komorna restorativna tehnika.

Parametar	N	%
Dor sa EV patch-om	33	82.5
Dor bez EV patch-a	4	10.0
Batista procedura (modifikacija po Torrent-Guasp-u)	2	5.0
Dvostruki patch - VSD	1	2.5
Linearna LV plikacija	0	0.0

Legenda: SVR – komorna restorativna hirurgija; EV – endo-ventrikularni; VSD – ventrikularni septalni defekt; LV – leva komora.

Komorna restorativna hirurgija je, sa izuzetkom 3 pacijenta, rađena jednom od endoventrikularnih tehnika po Vincent Dor-u, i to najčešće korišćenjem endoventrikularnog patch-a.

Tabela 25. - Procedure na mitralnom valvularnom aparatu.

Parametar	N	%
Imbrikacija / aproksimacija papilarnih mišića	8	20.0
Alfieri procedura	2	5.0
Mitralna ring anuloplastika	1	2.5

Hemodinamski značajna, funkcionalna mitralna regurgitacija, prisutna kod četvrtine opisanih pacijenata, najčešće je korigovana endoventrikularno, tehnikom imbrikacije i/ili aproksimacije papilarnih mišića, u cilju redukcije interpapilarnog ugla.

V-2.3. Dodatne hirurške procedure

Tabela 26. - Dodatne hirurške procedure.

Dodatne procedure	N	%
<i>Pacijenti</i>	21	52.5
Perikardna adhezioliza	3	7.5
LV trombektomija	19	47.5
Zamena aortne valvule	1	2.5
Zamena ushodne aorte	1	2.5

Dodatne hirurške procedure su bile neophodne kod polovine (52.5%) operisanih pacijenata, a najčešće je rađena trombektomija vrha leve komore.

V-3. POSTOPERATIVNE KARAKTERISTIKE STUDIJSKE POPULACIJE U SUKCESIVNIM PERIODIMA PRAĆENJA

V-3.1. Period praćenja

Pacijenti uključeni u studiju su prosečno praćeni 22.2 meseca (SD±13.8; mediana 22; minimum 0; maksimum 62) nakon operacije. Prikupljeni podaci tokom perioda praćenja su, radi analize, grupisani u tri perioda vremena, i to:

- 0-6 meseci nakon operacije (intrahospitalno),
- 6-12 meseci nakon operacije (rani period praćenja) i
- 12 i više meseci nakon operacije (kasni period praćenja).

V-3.2. Trajanje hospitalizacije

Prosečno trajanje hospitalizacije, u danima, prikazano je u Tabeli 27.

Tabela 27. - Trajanje hospitalizacije.

Parametar	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Trajanje hospitalizacije	29.7	26.4	19.0	5	130
Preoperativno	15.5	18.2	12.0	0	115
Postoperativno	14.2	17.3	7.5	1	90
ICU vreme	3.5	4.9	2	1	30

Legenda: ICU – jedinica intenzivne nege (eng. intensive care unit)

Pacijenti su, u proseku, kraće boravili u bolnici nakon, nego pre hirurške intervencije. Veliki opseg varijabilnosti ukupnog trajanja hospitalizacije može se objasniti preoperativno teškim kliničkim statusom (Tabela 21) i perioperativnim komplikacijama (Tabela 28) kod relativno malog broja pacijenata. Prosečno vreme boravka pacijenata u jedinici intenzivne nege iznosilo je 3.5 dana.

V-3.3. Perioperativne komplikacije

U Tabeli 28 prikazane su najvažnije komplikacije koje su se javile u perioperativnom toku.

Tabela 28. - Perioperativne komplikacije.

Parametar	N	%
Hemodinamska potpora	9	22.5
Prolongirana mehanicka ventilacija	14	35.0
Elektrofizioloska potpora	10	25.0
Krvarenje >800ml za 4h	3	7.5
Infarkt miokarda	1	2.5
Cerebrovaskularni sindrom	2	5.0
Dijaliza	1	2.5
Infekcija	3	7.5
Sepsa	2	5.0
MOSF	1	2.5

Legenda: MOSF – multiorganska sistemska slabost (eng. multiorgan system failure).

Hemodinamska, respiratorna i elektrofiziološka nestabilnost su bile najčešće komplikacije u neposrednom i ranom postoperativnom toku.

V-3.4. Mortalitet, morbiditet i kvalitet kardiohirurškog lečenja

Deskriptivna statistika mortaliteta i morbiditeta, kao mere neposrednog, i ishoda operativnog lečenja u pojedinim periodima praćenja, prikazana je zbirno u Tabeli 29.

Tabela 29. - Mortalitet i morbiditet.

Mortalitet	Srčani, N (%)	Nesrčani, N (%)	Ukupno, N (%)
Operativni	Ø	Ø	Ø
Intrahospitalni	2 (5.0)	1 (2.5)	3 (7.5)
6 meseci	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
12 meseci	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.5)
Ukupno	3 (7.5)	2 (5)	5 (12.5)
Morbiditet (naknadne hospitalizacije)*			
6 meseci	2 (5.4)	6 (15.0)	8 (20.4)
12 meseci	1 (2.7)	4 (10.0)	5 (12.7)
Ukupno	3 (8.1)	10 (25.0)	13 (33.1)

** Morbiditet je definisan naknadnim hospitalizacijama, tako da se procenti odnose na 37 preživelih pacijenata*

Svi operisani pacijenti su preživeli operaciju (nije bilo intraoperativnog mortaliteta), ali je tokom perioda praćenja preminulo ukupno 5 (12.5%) pacijenata. Od 3 (7.5%) pacijenta sa srčanim uzrokom mortaliteta, 2 (5%) su umrla intrahospitalno od kardiogenog šoka, a 1 (2.5%) u kasnom periodu praćenja zbog novog STEMI. Od 2 (5%) pacijenta sa nesrčanim uzrokom mortaliteta, 1 (2.5%) je umro intrahospitalno zbog sepse sa sindromom MOSF, a 1 (2.5%) u ranom periodu praćenja od pneumonije.

Naknadno je, zbog srčanih razloga, hospitalizovano ukupno 3 (8.1%) pacijenata, i to u ranom periodu praćenja 2 (5.4%), zbog prolazne srčane slabosti, a u kasnom periodu praćenja 1 (2.7%), zbog hipertenzivne krize. Najviše pacijenata je naknadno hospitalizovano zbog nesrčanih razloga: u ranom periodu praćenja njih 6 (15%), a u kasnom 4 (10%). Najčešći razlozi su bili: gastrointestinalna oboljenja i pneumonije.

Količnik mortaliteta (MoR), kao pokazatelj kvaliteta pružanja kardiohirurške zdravstvene zaštite⁽³¹⁹⁾, prikazan je u Tabeli 30.

Tabela 30. - Količnik mortaliteta.

Mortalitet	Registrovani (%)	Očekivani (%)	MoR=O/E
Operativni	∅	22.6	0.00
Intrahospitalni	7.5%	17.5	0.43
<i>Legenda: MoR=O/E – Količnik mortaliteta =registrovani/očekivani mortalitet</i>			
<i>* Euro Score (mediana, objašnjenje u tabeli 16)</i>			
<i>** Parsonnet Score (mediana, objašnjenje u tabeli 16)</i>			

Kvalitet operativnog i postoperativnog (unutar 30 dana od operacije) lečenja pacijenata uključenih u studiju, bio je znatno bolji (MoR<1), u odnosu na preoperativnu procenu očekivanog mortaliteta, dobijenu Euro Score i Parsonnet kalkulatorima rizika (Tabela 21).

V-3.5. Postoperativni klinički funkcionalni status

Svim pacijentima uključenim u studiju, postoperativno je registrovano prisustvo i težina srčane slabosti (NYHA klasifikacija), odnosno angine pectoris (CCS klasifikacija). Distribucija pacijenata prema navedenim kriterijumima, u različitim periodima paćenja, prikazana je u Tabelama 31 i 32, kao i u Grafikonima 11 i 12.

Tabela 31. - NYHA i CCS klasa.

Vreme	Klasa	NYHA		CCS	
		N	%	N	%
Preoperativno	I	∅	∅	∅	∅
	II	∅	∅	0	∅
	III	29	72.5%	16	40.0%
	IV	11	27.5%	24	60.0%
Intrahospitalno	I	∅	∅	∅	∅
	II	28	75.7%	37	100.0%
	III	9	24.3%	∅	∅
	IV	∅	∅	∅	∅
6 meseci	I	4	11.1%	25	69.4%
	II	30	83.3%	11	30.6%
	III	1	2.8%	∅	∅
	IV	1	2.8%	∅	∅
12 meseci	I	9	25.7%	31	88.6%
	II	26	74.3%	4	11.4%
	III	∅	∅	∅	∅
	IV	∅	∅	∅	∅

Iz tabele vidimo da su preoperativno svi pacijenti imali NYHA i CCS klasu III ili IV, dok je, 6 meseci nakon operacije, situacija potpuno obrnuta i svi pacijenti imaju NYHA i CCS klasu I ili II.

Analizom ponovljenih merenja GEE (eng. generalized estimating equation), utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između ova četiri merenja, za NYHA ($\chi^2=48.680$; $p<0.001$), kao i za CCS ($\chi^2=86.534$; $p<0.001$) distribuciju.

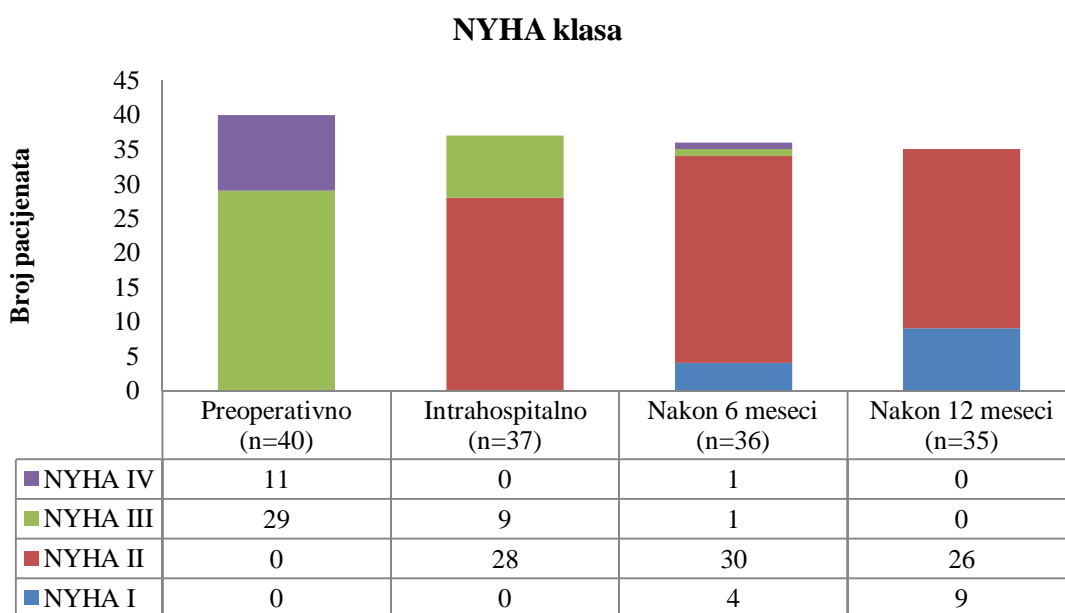
Međugrupnim poređenjima (Wilcoxon-ov test), uočena je statistički značajna razlika u smislu poboljšanja NYHA i CCS klase, u svim sukcesivnim periodima praćenja (Tabela 32).

Tabela 32. - NYHA i CCS klasa - poređenje u sukcesivnim periodima praćenja

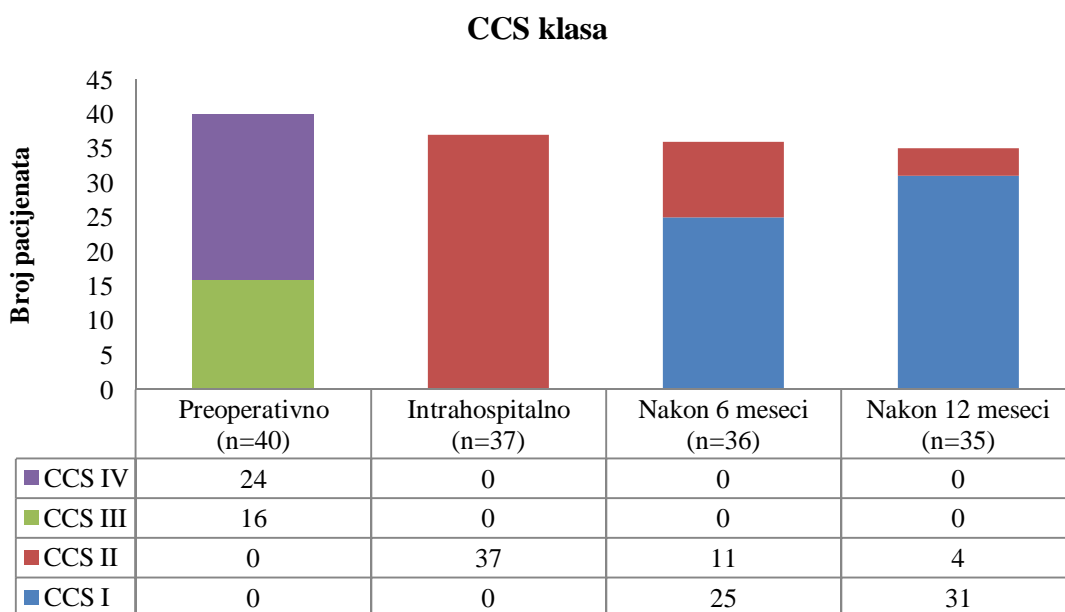
NYHA	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p=0.000*	p=0.000*	p=0.000*
Intrahospitalno		p=0.004*	p=0.000*
6 meseci			p=0.014*
CCS	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p=0.000*	p=0.000*	p=0.000*
Intrahospitalno		p=0.004*	p=0.000*
6 meseci			p=0.014*
<i>*statistički značajna razlika (Wilcoxon-ov test)</i>			

Dinamika promena kliničkog funkcionalnog NYHA i CCS statusa prikazana je i grafički (Grafikon 11 i 12).

Grafikon 11. – Promene distribucije NYHA klase u sukcesivnim periodima praćenja



Grafikon 12. – Promene distribucije CCS klase u sukcesivnim periodima praćenja



V-3.6. Postoperativni elektrofiziološki status

Svim pacijentima uključenim u studiju, postoperativno je praćen elektrofiziološki status i evidentirani su eventualni poremećaji ritma, bilo da se radi o poremećajima nadražljivosti (prekomorskog i/ili komorskog porekla), ili o poremećajima provodljivosti (AV blok, blok desne i/ili leve grane Hissovog snopa). Distribucija pacijenata u odnosu na elektrofiziološki status i registrovane poremećaje ritma u postoperativnom periodu prikazana je u Tabelama 33-36.

Tabela 33. - Sinusni ritam.

Sinusni ritam i N (%) u periodu posmatranja				p	
Sinusni ritam		Intrahospitalno		Σ	p=0.039*
		ne	da		
Preoperativno	ne	3 (8.1%)	1 (2.7%)	4 (10.8%)	
	da	8 (21.6%)	25 (67.6%)	33 (89.2%)	
Σ		11 (29.7%)	26 (70.3%)	37 (100%)	
Sinusni ritam		6 meseci		Σ	p=0.039*
		ne	da		
Intrahospitalno	ne	3 (8.3%)	8 (22.2%)	11 (30.5%)	
	da	1 (2.8%)	24 (66.7%)	25 (69.5%)	
Σ		4 (11.1%)	32 (88.9%)	36 (100%)	
Sinusni ritam		12 meseci		Σ	p=1.000
		ne	da		
6 meseci	ne	3 (8.6%)	1 (2.9%)	4 (11.5%)	
	da	Ø	31 (88.5%)	31 (88.5%)	
Σ		3 (8.6%)	32 (91.4%)	35 (100%)	

* statistički značajna razlika (McNemar test; $p < 0.05$)

Iz Tabele 33 se vidi da u intrahospitalnom periodu gotovo trećina pacijenata nema sinusni ritam. Međusobnim poređenjem učestalosti u različitim vremenima posmatranja, McNemar testom, utvrđeno je da statistički značajna razlika postoji između preoperativnog, intrahospitalnog i merenja nakon 6 meseci.

Tabela 34. - Atrijalna fibrilacija/flater.

Atrijalna fibrilacija/flater i N (%) u periodu posmatranja				p	
Atrijalna fibrilacija –flater		Intrahospitalno		Σ	p=0.039*
		ne	da		
Preoperativno	ne	25 (67.6%)	8 (21.6%)	33 (89.2%)	
	da	1 (2.7%)	3 (8.1%)	4 (10.8%)	
Σ		26 (70.3%)	11 (29.7%)	37 (100%)	
Atrijalna fibrilacija –flater		6 meseci		Σ	p=0.008*
		ne	da		
Intrahospitalno	ne	25 (69.5%)	Ø	25 (69.5%)	
	da	8 (22.2%)	3 (8.3%)	11 (30.5%)	
Σ		33 (91.7%)	3 (8.3%)	36 (100%)	
Atrijalna fibrilacija –flater		12 meseci		Σ	p=1.000
		ne	da		
6 meseci	ne	32 (91.4%)	Ø	32 (91.4%)	
	da	Ø	3 (8.6%)	3 (8.6%)	
Σ		32 (91.4%)	3 (8.6%)	35 (100%)	

* statistički značajna razlika (McNemar test; $p < 0.05$)

Najveći broj pacijenata sa disritmijama tipa poremećaja nadažljivosti, uglavnom zbog atrijalne fibrilacije/flatera, registrovan je u intrahospitalnom periodu. Međusobnim poređenjem učestalosti u različitim vremenima posmatranja, McNemar testom, utvrđeno je da statistički značajna razlika postoji između preoperativnog, intrahospitalnog i merenja nakon 6 meseci.

Tabela 35. - Komorne ekstrasistole.

Komorne ekstrasistole i N (%) u periodu posmatranja					p	
Komorne ekstrasistole		Intrahospitalno		Σ	p=0.063	
		ne	da			
Preoperativno	ne	29 (78.4%)	Ø	29 (78.4%)		
	da	5 (13.5%)	3 (8.1%)	8 (21.6%)		
Σ		34 (91.9%)	3 (8.1%)	37 (100%)		
Komorne ekstrasistole		6 meseci		Σ		p=0.500
		ne	da			
Intrahospitalno	ne	33 (91.7%)	Ø	33 (91.7%)		
	da	2 (5.5%)	1 (2.8%)	3 (8.3%)		
Σ		35 (97.2%)	1 (2.8%)	36 (100%)		
Komorne ekstrasistole		12 meseci		Σ	-	
		ne	da			
6 meseci	ne	35 (100%)	0 (0%)	35 (100%)		
	da	Ø	Ø	Ø		
Σ		35 (100%)	0 (0%)	35 (100%)		

* statistički značajna razlika (McNemar test; $p < 0.05$)

Međusobnim poređenjem učestalosti u različitim vremenima posmatranja, McNemar ovim testom, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u pogledu učestalosti komorne ekstrasistolne aritmije između pojedinih perioda praćenja.

U Tabeli 36 prikazana je distribucija pacijenata na osnovu kriterijuma prisustva ili odsustva disritmija tipa poremećaja provodljivosti, u različitim periodima posmatranja. Kako ni u jednom slučaju nije registrovano postojanje atrio-ventrikularnog bloka, a blok desne grane je imao samo jedan pacijent, u tabeli su prikazani samo podaci koji se odnose na blok leve grane Hissovog snopa.

Tabela 36. - Blok leve grane Hissovog snopa.

Blok leve grane i N (%) u periodu posmatranja					p	
Blok leve grane		Intrahospitalno		Σ	p= 0.625	
		ne	da			
Preoperativno	ne	32 (86.5%)	1 (2.7%)	33 (89.2%)		
	da	3 (8.1%)	1 (2.7%)	4 (10.8%)		
Σ		35 (94.6%)	2 (5.4%)	37 (100%)		
Blok leve grane		6 meseci		Σ		p= 1.000
		ne	da			
Intrahospitalno	ne	33 (91.6%)	1 (2.8%)	34 (94.4%)		
	da	2 (5.6%)	Ø	2 (5.6%)		
Σ		35 (97.2%)	1 (2.8%)	36 (100%)		
Blok leve grane		12 meseci		Σ	p= 1.000	
		ne	da			
6 meseci	ne	34 (97.1%)	Ø	34 (97.1%)		
	da	Ø	1 (2.9%)	1 (2.9%)		
Σ		34 (97.1%)	1 (2.9%)	35 (100%)		

* statistički značajna razlika (McNemar test; $p < 0.05$)

Iz Tabele 36 se vidi da se broj pacijenata sa blokom leve grane smanjivao tokom vremena.

Međusobnim poređenjem učestalosti bloka leve grane u različitim vremenima posmatranja, McNemar testom, utvrđeno je da između njih ne postoji statistički značajna razlika.

V-3.7. Postoperativna medikamentozna terapija

Pacijentima uključenim u studiju su ordinirani različiti lekovi.

Aspirin, beta blokatore i statine su primali svi pacijenti, tokom celokupnog perioda praćenja.

ACE inhibitore preoperativno nije primalo samo 8 (20%) ispitanika, dok su ih postoperativno i tokom perioda praćenja svi dobijali.

Ostali medikamenti (spironolakton, diuretici koji nisu antagonisti aldosterona, amiodaron, nitrati, kardiotonici i Ca-antagonisti), nisu uniformno ordinirani tokom perioda praćenja.

Distribucija pacijenata u odnosu na neuniformno ordinirane lekove, u različitim periodima posmatranja, prikazana je u Tabelama 37-42.

Tabela 37. - Spironolakton.

Lek i N (%) u periodu posmatranja				p	
Sironolakton		Intrahospitalno		Σ	p=0.000*
		ne	da		
Preoperativno	ne	4 (10.8%)	23 (62.2%)	27 (73.0%)	
	da	2 (5.4%)	8 (21.6%)	10 (27.0%)	
Σ		6 (16.2%)	31 (83.8%)	37 (100%)	
Sironolakton		6 meseci		Σ	p=0.999
		ne	da		
Intrahospitalno	ne	1 (2.8%)	5 (13.9%)	6 (16.7%)	
	da	5 (13.9%)	25 (69.4%)	30 (83.3%)	
Σ		6 (16.7%)	30 (83.3%)	36 (100%)	
Sironolakton		12 meseci		Σ	p=0.000*
		ne	da		
6 meseci	ne	5 (14.3%)	1 (2.9%)	6 (17.1%)	
	da	24 (68.6%)	5 (14.3%)	29 (82.9%)	
Σ		29 (82.9%)	6 (17.1%)	35 (100%)	

* statistički značajna razlika (McNemar test; $p < 0.05$)

U odnosu na preoperativni status, intrahospitalno se beleži statistički značajan porast broja pacijenata kod kojih je u terapiju uveden spironolakton (McNemar test; $p=0.000$).

U odnosu na intrahospitalnu, distribucija ispitanika koji su uzimali spironolakton nakon 6 meseci se nije statistički značajno razlikovala (McNemar test; $p=0.999$).

Nakon 12 meseci od operacije, registrovan je statistički značajan pad broja pacijenta na terapiji spironolaktonom, u poređenju sa distribucijom iz prethodnog perioda praćenja (McNemar test; $p=0.000$).

Tabela 38. - Diuretik – osim antagoniste aldosterona.

Lek i N (%) u periodu posmatranja				p	
Diuretik - osim antagoniste aldosterona		Intrahospitalno		Σ	p=0.006*
		ne	da		
Preoperativno	ne	13 (35.1%)	1 (2.7%)	14 (37.8%)	
	da	11 (29.8%)	12 (32.4%)	23 (62.2%)	
Σ		24 (64.9%)	13 (35.1%)	37 (100%)	
Diuretik - osim antagoniste aldosterona		6 meseci		Σ	p=0.125
		ne	da		
Intrahospitalno	ne	22 (61.1%)	1 (2.8%)	23 (63.9%)	
	da	6 (16.7%)	7 (19.4%)	13 (36.1%)	
Σ		28 (77.8%)	8 (22.2%)	36 (100%)	
Diuretik - osim antagoniste aldosterona		12 meseci		Σ	p=0.500
		ne	da		
6 meseci	ne	28 (80.0%)	∅	28 (80.0%)	
	da	2 (5.7%)	5 (14.3%)	7 (20.0%)	
Σ		30 (85.7%)	5 (14.3%)	35 (100%)	

* statistički značajna razlika (McNemar test; $p < 0.05$)

Broj pacijenata koji je preoperativno bio na terapiji diureticima (osim antagoniste aldosterona), statistički se značajno smanjio u intrahospitalnom periodu (McNemar test; $p=0.006$).

Distribucija pacijenata na terapiji diureticima, nije se statistički značajno razlikovala između intrahospitalnog i perioda praćenja nakon 6 meseci (McNemar test; $p=0.125$), odnosno između perioda praćenja nakon 6 i 12 meseci (McNemar test; $p=0.500$). Broj pacijenata na ovoj terapiji se konstantno smanjivao u svakom sukcesivnom periodu praćenja.

Tabela 39. - Amiodaron.

Lek i N (%) u periodu posmatranja					p
Amiodaron		Intrahospitalno		Σ	p=0.003*
		ne	da		
Preoperativno	ne	22 (59.5%)	12 (32,4%)	34 (91.9%)	
	da	1 (2.7%)	2 (5.4%)	3 (8.1%)	
Σ		23 (62.2%)	14 (37.8%)	37 (100%)	
Amiodaron		6 meseci		Σ	
		ne	da		
Intrahospitalno	ne	22 (61.1%)	∅	22 (61.1%)	
	da	11 (30.6%)	3 (8.3%)	14 (38.9%)	
Σ		33 (91.7%)	3 (8.3%)	36 (100%)	
Amiodaron		12 meseci		Σ	
		ne	da		
6 meseci	ne	32 (91.4%)	∅	32 (91.4%)	
	da	3 (8.6%)	∅	3 (8.6%)	
Σ		35 (100%)	∅	35 (100%)	

* statistički značajna razlika (McNemar test; p<0.05)

Broj pacijenata koji je preoperativno bio na terapiji amiodaronom, statistički se značajno povećao u intrahospitalnom periodu (McNemar test; p=0.003).

Statistički značajno smanjenje broja pacijenata na terapiji amiodaronom, u odnosu na intrahospitalni period, registrovano je nakon 6 meseci (McNemar test; p=0.001).

Amiodaron je bio isključen iz terapije kod svih pacijenata 12 meseci nakon operacije.

Tabela 40. - Nitrati.

Lek i N (%) u periodu posmatranja				p	
Nitrati		Intrahospitalno		Σ	p=0.210
		ne	da		
Preoperativno	ne	3 (8.1%)	5 (13.5%)	8 (21.6%)	
	da	11 (29.7%)	18 (48.6%)	29 (78.4%)	
Σ		14 (37.8%)	23 (62.2%)	37 (100%)	
Nitrati		6 meseci		Σ	p=0.344
		ne	da		
Intrahospitalno	ne	10 (27.8%)	3 (8.3%)	13 (36.1%)	
	da	7 (19.4%)	16 (44.4%)	23 (63.9%)	
Σ		17 (47.2%)	19 (52.8%)	36 (100%)	
Nitrati		12 meseci		Σ	p=0.999
		ne	da		
6 meseci	ne	15 (42.9%)	2 (5.7%)	17 (48.6%)	
	da	2 (5.7%)	16 (45.7%)	18 (51.4%)	
Σ		17 (48.6%)	18 (51.4%)	35 (100%)	

Za nirate se beleži konstantan pad broja pacijenata koji uzimaju ove lekove u periodu praćenja.

Međusobnim poređenjem učestalosti u različitim vremenima posmatranja, McNemarovim testom, utvrđeno je da nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji pacijenata sa ovim lekom u terapiji.

Tabela 41. - Kardiotonik.

Lek i N (%) u periodu posmatranja				p		
Kardiotonik		Intrahospitalno		Σ	p=0.109	
		ne	da			
Preoperativno	ne	24 (64.9%)	8 (21.6%)	32 (86.5%)		
	da	2 (5.4%)	3 (8.1%)	5 (13.5%)		
Σ		26 (70.3%)	11 (29.7%)	37 (100%)		
Kardiotonik		6 meseci		Σ		p=0.180
		ne	da			
Intrahospitalno	ne	23 (63.9%)	2 (5.6%)	25 (69.5%)		
	da	7 (19.4%)	4 (11.1%)	11 (30.5%)		
Σ		30 (83.3%)	6 (16.7%)	36 (100%)		
Kardiotonik		12 meseci		Σ	p=0.999	
		ne	da			
6 meseci	ne	29 (82.8%)	1 (2.9%)	28 (85.7%)		
	da	2 (5.7%)	3 (8.6%)	7 (14.3%)		
Σ		31 (88.5%)	5 (11.5%)	35 (100%)		

Broj pacijenata koji su uzimali kardiotonik je bio najveći u postoperativnom periodu. Međusobnim poređenjem učestalosti u različitim vremenima posmatranja, McNemarovim testom, utvrđeno je da nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji pacijenata sa ovim lekom u terapiji.

Tabela 42. - Ca-antagonisti.

Lek i N (%) u periodu posmatranja					p
Ca-antagonisti		Intrahospitalno		Σ	p=0.109
		ne	da		
Preoperativno	ne	35 (94.6%)	1 (2.7%)	36 (97.3%)	
	da	1 (2.7%)	Ø	1 (2.7%)	
Σ		36 (97.3%)	1 (2.7%)	37 (100%)	
Ca-antagonisti		6 meseci		Σ	
		ne	da		
Intrahospitalno	ne	35 (97.2%)	Ø	35 (97.2%)	
	da	Ø	1 (2.8%)	1 (2.8%)	
Σ		35 (97.2%)	1 (2.8%)	36 (100%)	
Ca-antagonisti		12 meseci		Σ	p=0.999
		ne	da		
6 meseci	ne	34 (97.1%)	Ø	34 (97.1%)	
	da	1 (2.9%)	Ø	1 (2.9%)	
Σ		35 (100%)	Ø	35 (100%)	

Ca-anatagoniste je uzimao samo jedan pacijent, da bi u periodu 12 meseci nakon operacije i njemu bila ukinuta ova terapija.

Međusobnim poređenjem učestalosti u različitim vremenima posmatranja, McNemar-ovim testom, utvrđeno je da nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji pacijenata sa ovim lekom u terapiji.

V-3.8. Postoperativni ehokardiografski parametri

Pored ulaznih (preoperativnih), svim pacijentima su urađene i periodične (intrahospitalno, 6 i 12 meseci nakon operacije), morfološke i funkcionalne ehokardiografske analize.

Analizom ehokardiografskih parametara leve komore (LV-EDD, LV-ESD, LV-EDV, LV-ESV, LV-EDVI, LV-ESVI, LV-EF, LV-SI), mitralnog valularnog aparata (MR) i desne komore (TAPSE i PAPs), u različitim periodima praćenja, uočava se identična zakonomernost njihovih promena, odnosno statistički značajno poboljšanje srčane funkcije tokom perioda praćenja, u odnosu na preoperativne nalaze.

Hirurškom intervencijom je, kod najvećeg broja pacijenata, postignut i značajan procenat redukcije LV-ESVI (35.3% - 40.9%), odnosno značajno apsolutno smanjenje zapremine leve komore (rezidualni LVESVI 47.9 - 43.1 mL/m²), u odnosu na preoperativne vrednosti.

Rezultati deskriptivne i analitičke statistike navedenih ehokardiografskih parametara, u sukcesivnim periodima praćenja, prikazani su u Tabelama 43-50 i Grafikonima 13-22.

V-3.8.1. Ehokardiografski parametri leve komore

Tabela 43. - LV-EDD i LV-ESD.

LV-EDD	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno	40	62.40	6.38	60.5	52	78
Intrahospitalno	37	53.73	5.59	52	45	69
6 meseci	36	54.86	5.42	54	47	68
12 meseci	35	52.63	4.86	52	46	64
LV-ESD	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno	40	47.68	6.45	48	35	64
Intrahospitalno	37	40.29	6.42	40	25	56
6 meseci	36	41.19	5.99	41	27	55
12 meseci	35	38.86	5.29	38	30	52

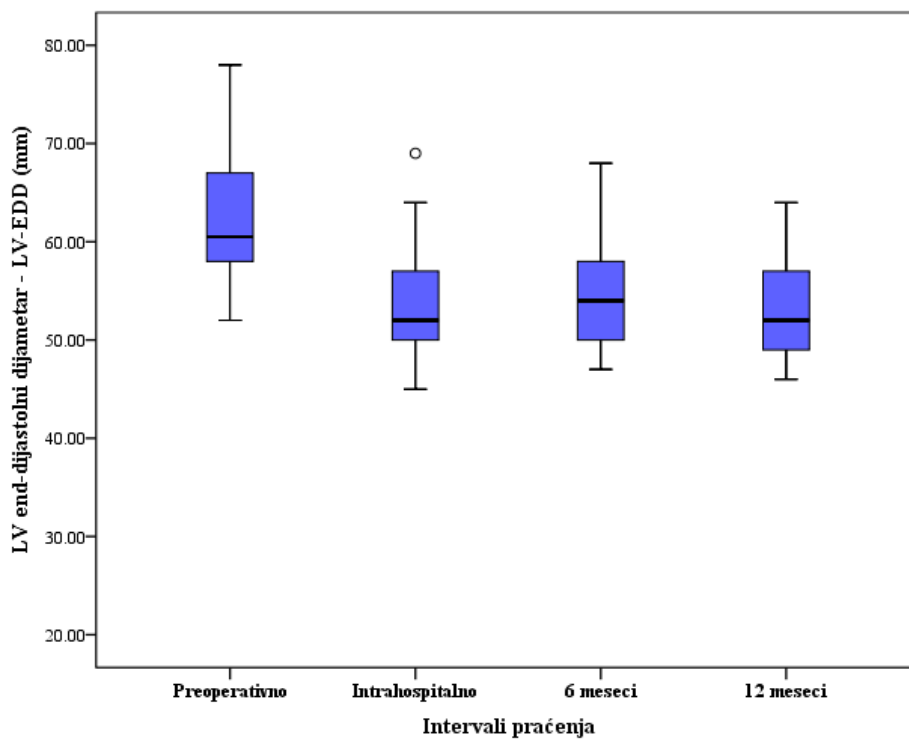
Legenda: LV-EDD – end-dijastolni dijametar leve komore; LV-ESD – end-sistolni dijametar leve komore

Prosečne vrednosti LV-EDD i LV-ESD su se smanjivale tokom vremena i najmanje su bile u periodu 12 meseci nakon operacije. Analizirajući ove rezultate RM-ANOVA MIX modelom, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika između ova četiri merenja, i to za LV-EDD ($F=136.450$; $p<0.001$), a za LV-ESD ($F=124.164$; $p<0.001$).

Naknadnim poređenjem, t-testom za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom (videti tabelu 41), utvrđeno je da su razlike između svih merenja statistički značajne, kada je u pitanju LV-EDD ($p<0.05$), dok su za LV-ESD razlike značajne za sva merenja, osim, između intrahospitalnog i nakon 6 meseci ($p=0.131$).

Dinamika promena vrednosti LV-EDD i LV-ESD, prikazana je i grafički (Grafikoni 13 i 14).

Grafikon 13. – Promene LV-EDD u sukcesivnim periodima praćenja.



Grafikon 14. – Promene LV-ESD u sukcesivnim periodima praćenja.

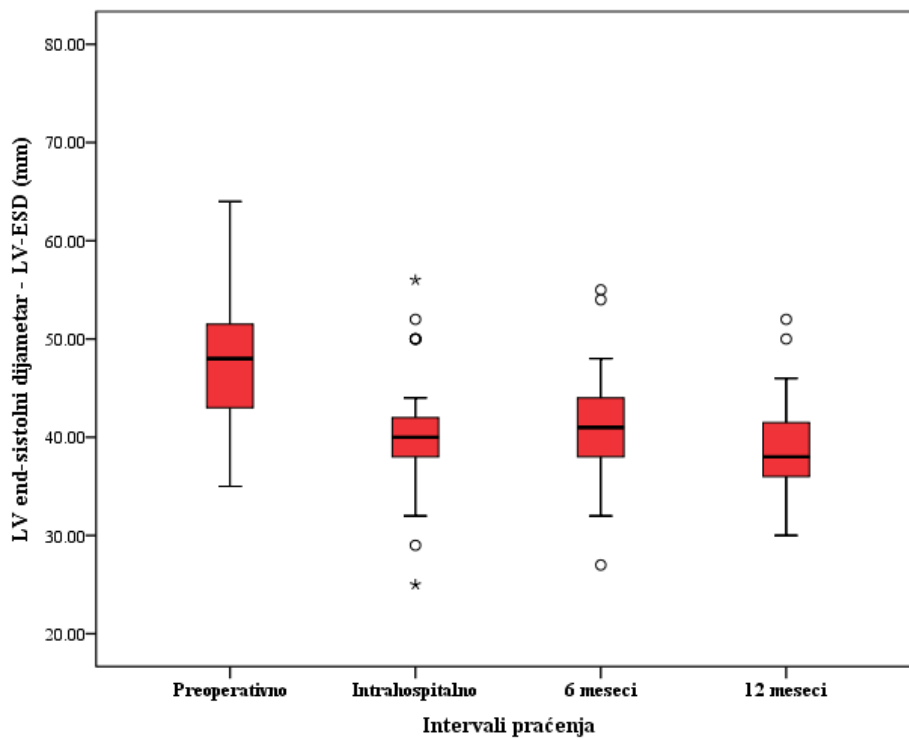


Tabela 44. – LV-EDV i LV-ESV.

LV-EDV	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno	40	236.83	56.46	216.5	149	365
Intrahospitalno	37	172.97	41.78	159	120	295
6 meseci	36	179.36	39.8	168	127	280
12 meseci	35	163.60	32.32	159	117	238
LV-ESV	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno	40	138.75	40.67	132	74	268
Intrahospitalno	37	90.34	31.46	84	41	186
6 meseci	36	95.14	30.15	90	49	175
12 meseci	35	82.31	26.58	80	42	155

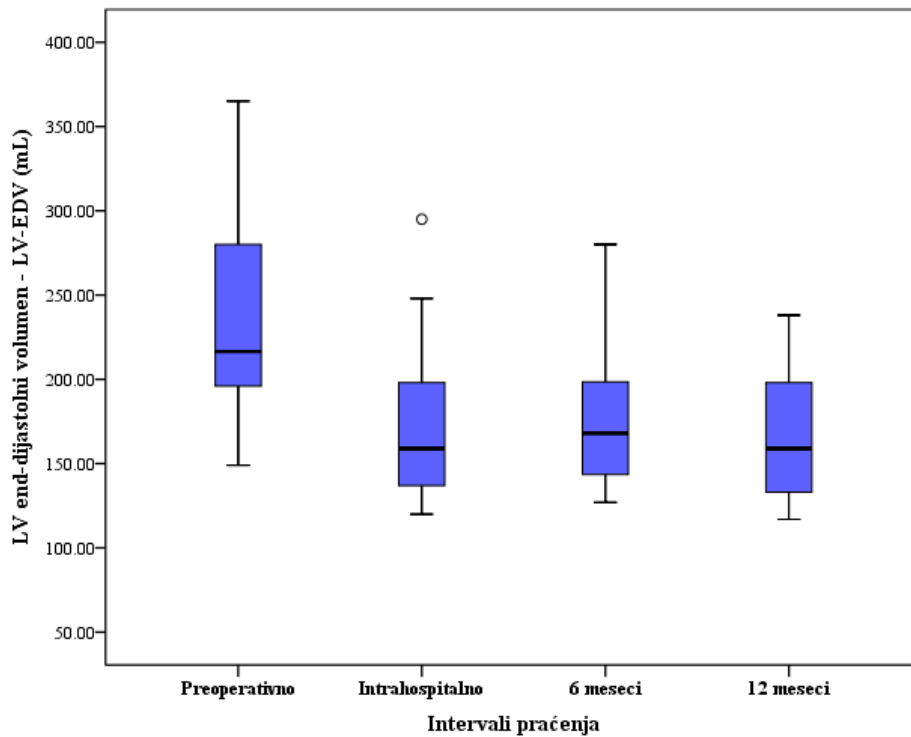
Legenda: LV-EDV – end-dijastolni volumen leve komore; LV-ESV – end-sistolni volumen leve komore

Prosečne vrednosti LV-EDV i LV-ESV su se, takođe, smanjivale tokom čitavog perioda praćenja. Analizirajući ove rezultate RM-ANOVA MIX modelom, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika između ova četiri merenja, i to: za LV-EDV ($F=65.063$; $p<0.001$), a za LV-ESD ($F=116.424$; $p<0.001$).

Naknadnim poređenjem, t-testom za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom (videti tabelu 41), utvrđeno je da su razlike za oba parametra statistički značajne između svih merenja, osim, između intrahospitalnog i nakon 6 meseci, za LV-EDV ($p=0.172$) i LV-ESV ($p=0.132$).

Dinamika promena vrednosti LV-EDV i LV-ESV, prikazana je i grafički (Grafikoni 15 i 16).

Grafikon 15. – Promene LV-EDV u sukcesivnim periodima praćenja.



Grafikon 16. – Promene LV-ESV u sukcesivnim periodima praćenja.

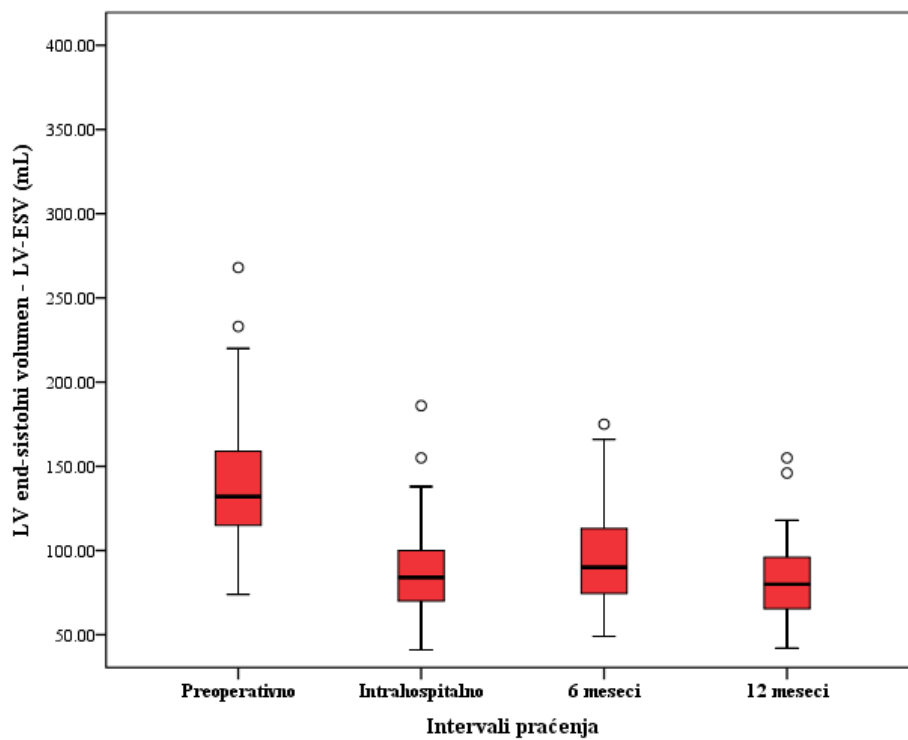


Tabela 45. – LV-EDVI i LV-ESVI.

LV-EDVI	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno	40	123.59	29.65	118.99	70.95	189.41
Intrahospitalno	37	90.64	22.15	86.41	62.85	147.50
6 meseci	36	93.75	21.77	85.35	60.47	149.71
12 meseci	35	85.65	18.23	78.32	58.09	136.00
LV-ESVI	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno	40	72.47	21.49	66.08	37.94	134.00
Intrahospitalno	37	47.19	16.80	44.91	20.70	93.00
6 meseci	36	49.88	16.63	47.08	26.26	100.00
12 meseci	35	43.12	14.56	39.54	21.90	88.57

Legenda: LV-EDVI – end-dijastolni volume indeks leve komore; LV-ESVI – end-sistolni volumen indeks leve komore

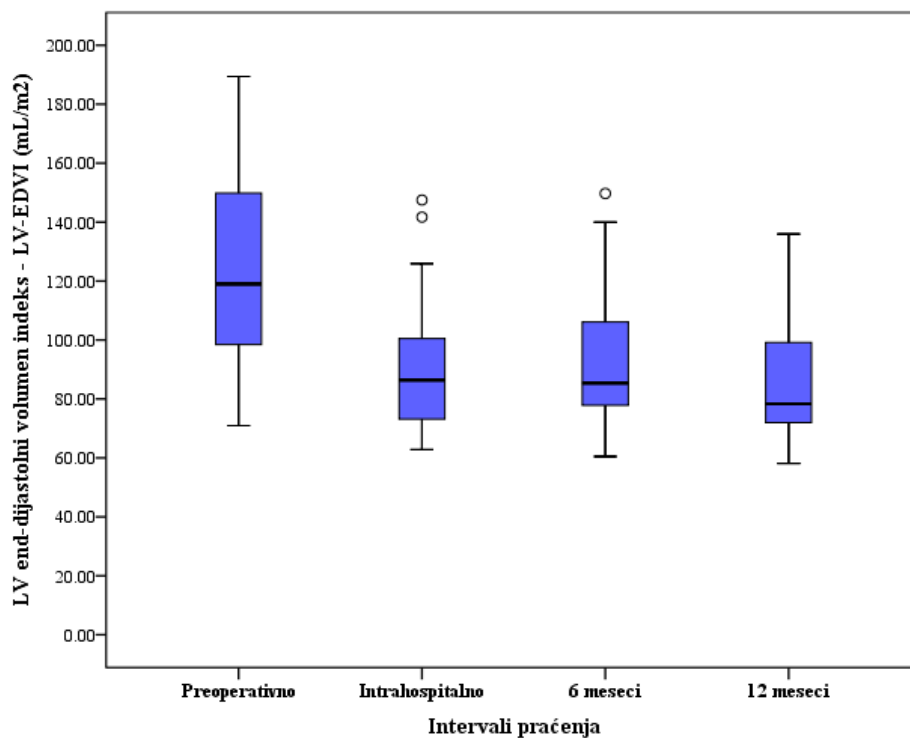
Prosečne vrednosti LV-EDVI i LV-ESVI su se smanjivale tokom čitavog perioda praćenja. Najveća razlika je registrovana između preoperativnog i intrahospitalnog perioda, dok su prosečne vrednosti u daljem periodu praćenja vrlo slične.

Analizirajući ove rezultate RM-ANOVA MIX modelom, utvrđeno je da postoji statistički visoko značajna razlika između ova četiri merenja, i to: za LV-EDVI ($F=69.892$; $p<0.001$), a za LV-ESVI ($F=124.593$; $p<0.001$).

Naknadnim poređenjem, t-testom za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom (videti tabelu 38), utvrđeno je da su razlike za oba parametra statistički značajne između svih merenja, osim, između intrahospitalnog i nakon 6 meseci, za LV-EDVI ($p=0.176$), dok je razlika između istih meranja za LV-ESVI, na granici konvencionalnog nivoa značajnosti ($p=0.059$).

Dinamika promena vrednosti LV-EDVI i LV-ESVI, prikazana je i grafički (Grafikoni 17 i 18).

Grafikon 17. – Promene LV-EDVI u sukcesivnim periodima praćenja.



Grafikon 18. – Promene LV-ESVI u sukcesivnim periodima praćenja.

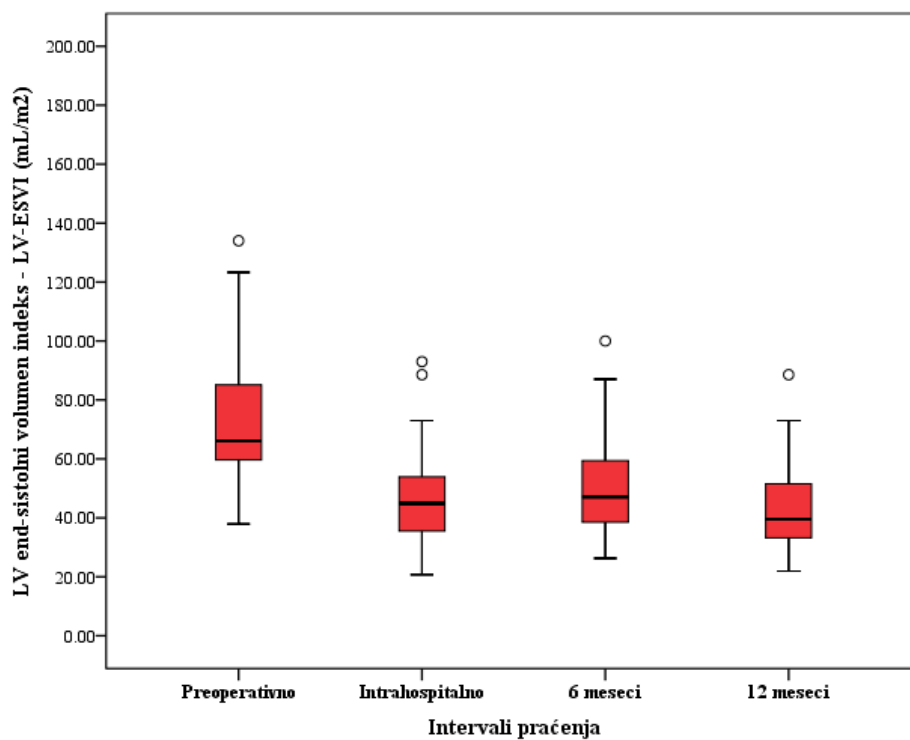


Tabela 46 daje zbirni prikaz statističke značajnosti razlike ehokardiohrafskih vrednosti dimenzija i zapremina leve komore u sukcesivnim periodima praćenja, na osnovu rezultata t-testa za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom (videti opise uz Tabele 46-48).

Tabela 46. – Dimenzije i zapremine leve komore - zbirni prikaz statističkog poređenja u sukcesivnim periodima praćenja.

LV-EDD	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Intrahospitalno		p=0.012*	p=0.002*
6 meseci			p<0.001*
LV-ESD	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Intrahospitalno		p=0.131	p<0.001*
6 meseci			p<0.001*
LV-EDV	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Intrahospitalno		p=0.172	p=0.008*
6 meseci			p<0.001*
LV-ESV	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Intrahospitalno		p=0.132	p<0.001*
6 meseci			p<0.001*
LV-EDVI	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Intrahospitalno		p=0.176	p=0.006*
6 meseci			p<0.001*
LV-ESVI	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Intrahospitalno		p=0.059	p<0.001*
6 meseci			p<0.001*

**statistički značajna razlika (t-test za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom)*

Tabela 47. – LV-EF i LV-SI.

LV-EF	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno	40	31.80	6.350	30.5	15	45
Intrahospitalno	37	46.08	7.481	45	25	63
6 meseci	36	44.17	7.065	45	30	57
12 meseci	35	48.26	7.031	48	30	62
LV-SI	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno	40	0.594	0.057	0.58	0.50	0.71
Intrahospitalno	37	0.496	0.045	0.50	0.41	0.58
6 meseci	36	0.512	0.041	0.52	0.40	0.58
12 meseci	35	0.487	0.041	0.50	0.40	0.56

Legenda: LV-EF – ejskciona frakcija leve komore; LV-SI – indeks sferičnosti leve komore

Prosečne vrednosti EF-LV su rasle u toku perioda praćenja, sa najvećim skokom u intrahospitalnom periodu. Analizirajući prikupljene podatke RM-ANOVA MIX modelom, utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika u vrednostima EF-LV između ova četiri merenja ($F=135.658$; $p<0.001$). Naknadnim poređenjem t-testom za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom, utvrđeno je da su razlike između svih merenja statistički značajne, osim razlike intrahospitalnog i perioda nakon 12 meseci ($p=0.139$).

Prosečne vrednosti LV-SI, u RM-ANOVA MIX modelom, pokazuju statistički značajan pad u periodu praćenja, ($F=42.242$; $p<0.001$). Naknadnim poređenjem t-testom za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom, utvrđeno je da su razlike između svih merenja statistički značajne (Tabela 48).

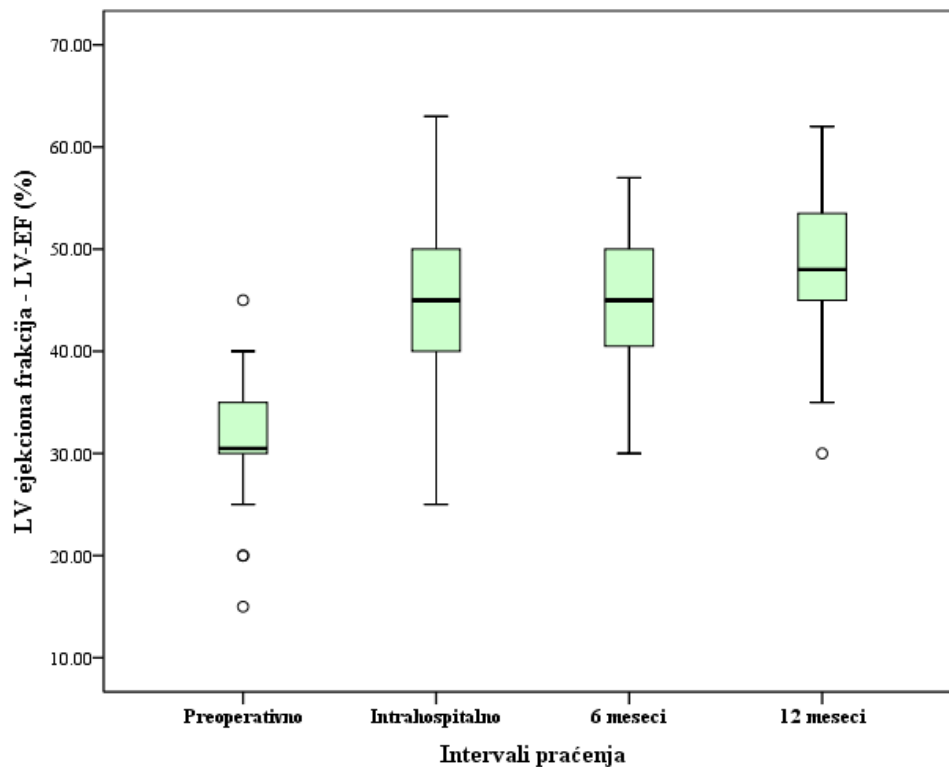
Tabela 48. – LV-EF i LV-SI - zbirni prikaz statističkog poređenja u sukcesivnim periodima praćenja.

LV-EF	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	$p<0.001^*$	$p<0.001^*$	$p<0.001^*$
Intrahospitalno		$p=0.017^*$	$p=0.139$
6 meseci			$p<0.001^*$
LV-SI	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	$p<0.001^*$	$p<0.001^*$	$p<0.001^*$
Intrahospitalno		$p=0.018^*$	$p=0.007^*$
6 meseci			$p<0.001^*$

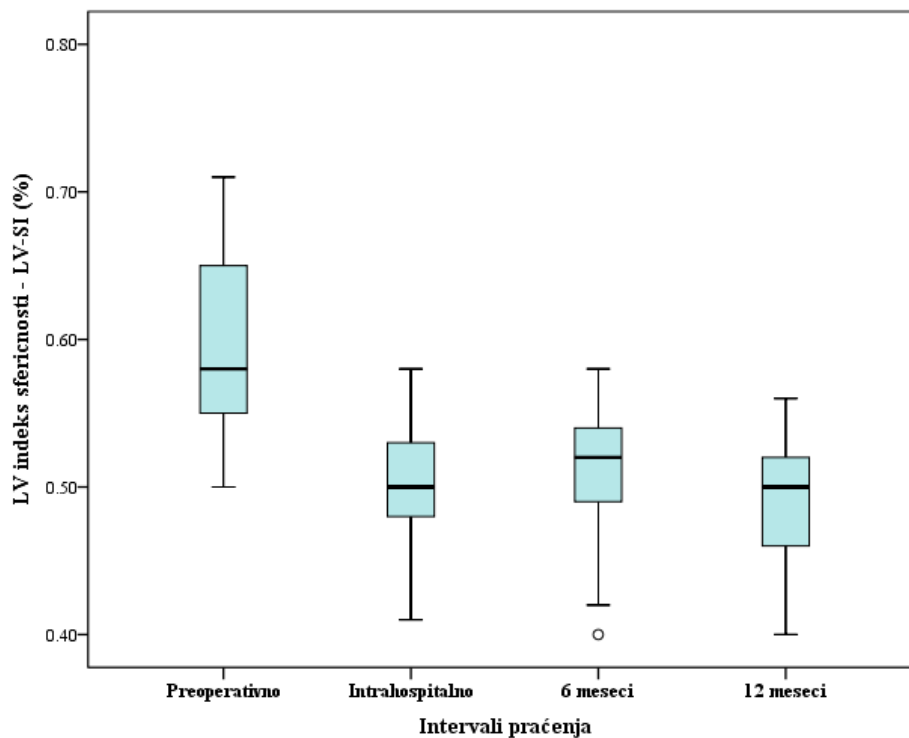
**statistički značajna razlika (t-test za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom)*

Dinamika promena vrednosti LV-EF i LV-SI, prikazana je i grafički (Grafikoni 19 i 20).

Grafikon 19. – Promene LV-EF u sukcesivnim periodima praćenja.



Grafikon 20. – Promene LV-SI u sukcesivnim periodima praćenja.



Pacijentima je, postoperativno, praćen postignut procenat redukcije i rezidualna vrednost LV-ESVI (Tabela 49). Ovi parametri su, u naknadnim analizama (**Poglavlja IV-3, IV-4**), posmatrani kao indikatori efikasnosti hirurške intervencije, u smislu volumne redukcije leve komore.

Tabela 49. – Procenat redukcije LV-ESVI i rezidualni LV-ESVI.

% LV-ESVI	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Intrahospitalno	37	35.31	9.59	34.31	17.56	58.60
6 meseci	36	30.78	11.72	32.15	5.07	55.45
12 meseci	35	40.96	10.60	40.91	17.56	61.82
rLV-ESVI	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno*	40	72.47	21.49	66.08	37.94	134.00
Intrahospitalno	37	47.19	16.80	44.91	20.70	93.00
6 meseci	36	49.88	16.63	47.08	26.26	100.00
12 meseci	35	43.12	14.56	39.54	21.90	88.57

Legenda: %LV-ESVI –procenat redukcije end-sistologi volumen indeksa leve komore ;rLV-ESVI – rezidualni end-sistolni volumen indeks leve komore
* preoperativne vrednosti LV-ESVI su prikazane samo kao referentne.

Najveći procenat redukcije LV-ESVI, u odnosu na preoperativne vrednosti ovog parametra, registrovan je 12 meseci nakon operacije. Analizirajući ove podatke MIX modelom utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između ova tri merenja za procenat redukcije LV-ESVI (F=83.599; p<0.001).

Iz Tabele 49 se takođe vidi da prosečne vrednosti rezidualnog LV-ESVI padaju tokom vremena. Analizirajući ove podatke MIX modelom utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između ova tri merenja za rezidualni LV-ESVI (F=64.146; p<0.001).

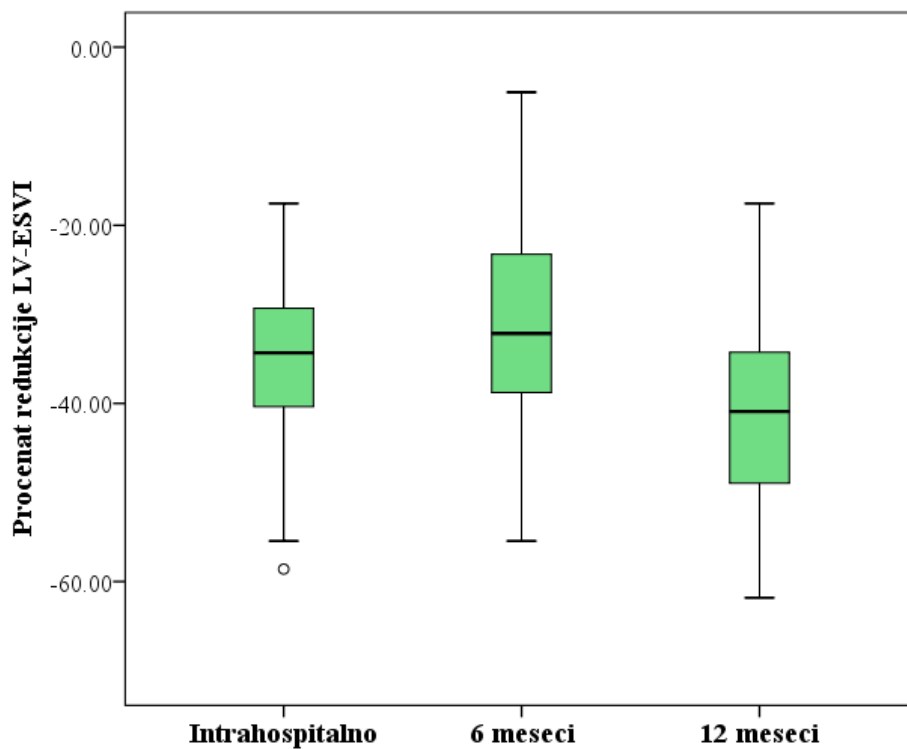
Tabela 50. – Procenat redukcije LV-ESVI i rezidualni LV-ESVI – statistička poređenja u sukcesivnim periodima praćenja.

% LV-ESVI	6 meseci	12 meseci
Intrahospitalno 6 meseci	p= 0.008*	p<0.001* p<0.001*
rLV-ESVI	6 meseci	12 meseci
Intrahospitalno 6 meseci	p=0.029*	p<0.0001* p<0.0001*
<i>Legenda: % LV-ESVI – procenat redukcije end-sistolnog volumen indeksa leve komore; rLV-ESVI – rezidualni end-sistolni volumen indeks leve komore</i>		
<i>*statistički značajna razlika (t-test za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom)</i>		

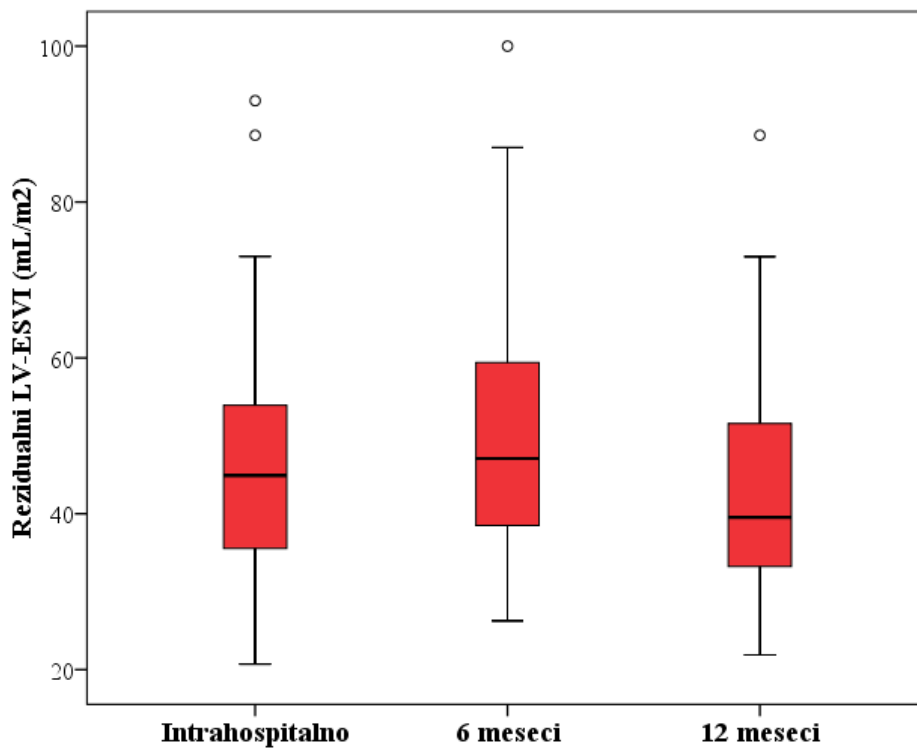
Naknadnim testiranjem (t-test za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom), uvrđeno je da su sve razlike između postignutog procenta redukcije LV-ESVI, kao i rezidualnog LV-ESVI, u različitim vremenima merenja, bile statistički značajne (Tabela 50).

Dinamika promena procentualne redukcije (Grafikon 21) i rezidualnog LV-ESVI (Grafikon 22), u sukcesivnim periodima postoperativnog praćenja, prikazana je i grafički.

Grafikon 21. – Procentualna redukcija LV-ESVI u periodima praćenja.



Grafikon 22. – Rezidualni LV-ESVI u periodima praćenja.



V-3.8.2. Ehokardiografski parametri mitralnog valvularnog aparata

Pacijenti su na osnovu prisustva i težine mitralne regurgitacije podeljeni u četiri kategorije. Distribucija pacijenata u odnosu na mitralnu regurgitaciju u sukcesivnim periodima praćenja, prikazana je u Tabeli 51.

Tabela 51. – Ehokardiografski parametri mitralne valvule - poređenja vrednosti u sukcesivnim periodima praćenja.

Vreme	Gradus	MR	
		N	%
Preoperativno	1+	12	30.0%
	2+	19	47.5%
	3+	8	20.0%
	4+	1	2.5%
Intrahospitalno	1+	33	89.2%
	2+	4	10.8%
	3+	∅	∅
	4+	∅	∅
6 meseci	1+	31	86.1%
	2+	5	13.9%
	3+	∅	∅
	4+	∅	∅
12 meseci	1+	32	91.4%
	2+	3	8.6%
	3+	∅	∅
	4+	∅	∅

Na osnovu distribucije iz tabele 46, evidentno je da značajnu mitralnu regurgitaciju (3+ i 4+), koju je preoperativno imalo 9 (22.5%) pacijenata, u kasnijim periodima praćenja nije imao ni jedan ispitanik. Pобољшanje funkcije mitralnog valvularnog aparata registruje se u celokupnom periodu praćenja.

Na osnovu rezultata testa GEE (eng. generalized estimating equation) utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike između ova četiri merenja ($X^2=39.352$; $p<0.001$).

Naknadnim poređenjima (t-test za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom), utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između preoperativnog i ostalih perioda praćenja, ali da između postoperativnih perioda praćenja nema statistički značajne razlike, u pogledu učestalosti značajne (3+ i 4+) mitralne regurgitacije (Tabela 52).

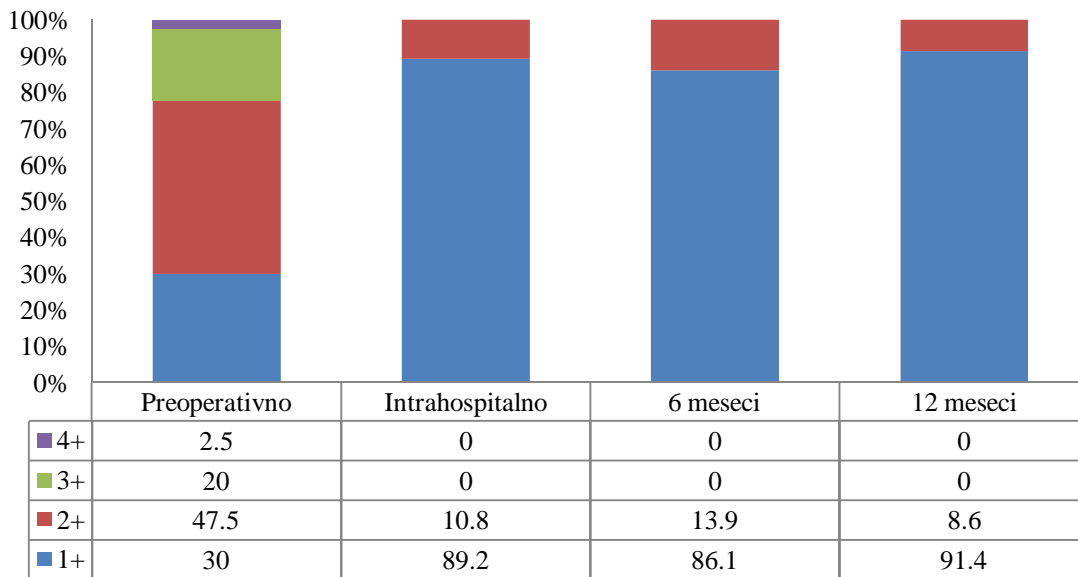
Tabela 52. – Ehokardiografski parametri mitralne valvule – zbirni prikaz statističkog poređenja promena u sukcesivnim periodima praćenja.

MR	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Intrahospitalno		0.317	0.317
6 meseci			0.157

**statistički značajna razlika (t-test za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom)*

Distribucija pacijenata na osnovu prisustva i težine mitralne regurgitacije, prikazana je i grafički (Grafikon 23).

Grafikon 23. – Mitralna regurgitacija u periodima praćenja.



V-3.8.3. Ehokardiografski parametri desne komore

Distribucija pacijenata u odnosu na funkcionalne parametre desne komore (PAPs, TAPSE), prikazana je u Tabeli 53.

Tabela 53. – Ehokardiografski parametri desne komore – poređenja vrednosti u sukcesivnim periodima praćenja.

PAPs	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno	40	40.60	13.60	38	22	80
Intrahospitalno	37	31.43	7.57	30	18	48
6 meseci	36	30.28	6.73	30	20	46
12 meseci	35	27.49	5.02	28	18	40
TAPSE	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Preoperativno	40	15.75	2.51	16	9	19
Intrahospitalno	37	17.89	1.76	18	14	21
6 meseci	36	18.08	2.13	18	13	22
12 meseci	35	18.94	1.68	20	15	22

Legenda: PAPs –sistolni pritisak u pulmonalnoj arteriji; TAPSE – sistolna ekscurzija ravni trikuspidnog anulusa.

Funkcionalni parametri desne komore (PAPs i TAPSE) su se poboljšavali tokom čitavog perioda praćenja. Analizirajući podatke RM-ANOVA MIX modelom, uvrđeno je da i za PAPs ($F=26.182$; $p<0.001$) i za TAPSE ($F=26.887$; $p<0.001$) postoji statistički visoko značajna razlika između četiri merenja.

Naknadnom međusobnom analizom ehokardiografskih parametara desne komore (Tabela 54), u pojedinim vremenima merenja (t -test za vezane uzorke sa Bonferroni korecijom), zaključeno je da postoji statistički značajna promena vrednosti ovih parametara tokom perioda praćenja, sa izuzetkom intrahospitalnog i perioda 6 meseci nakon operacije ($p=1.000$).

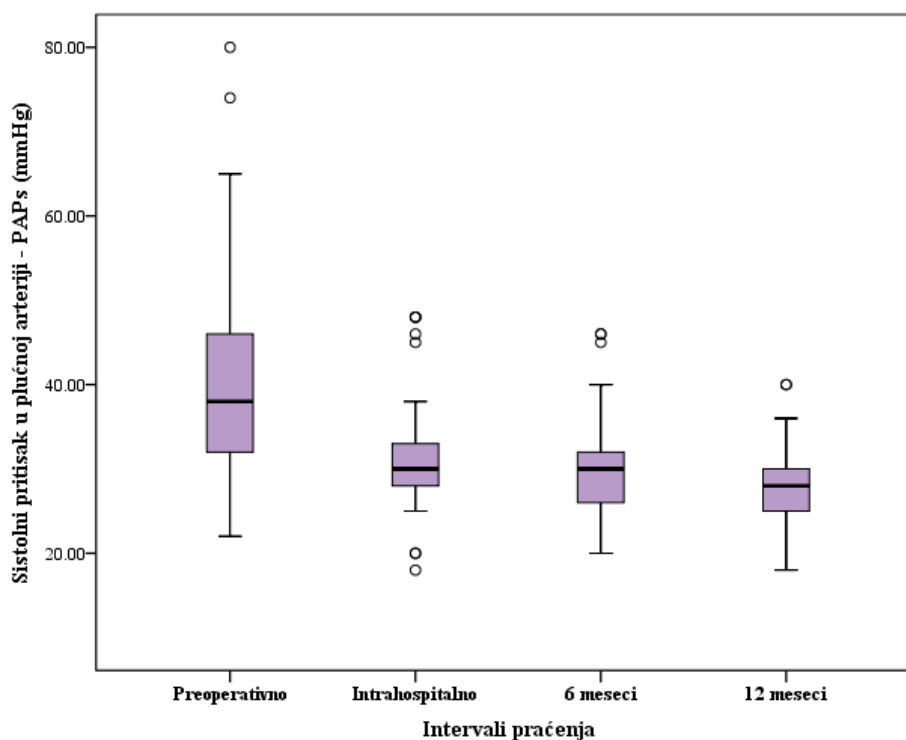
Tabela 54. – Ehokardiografski parametri desne komore – zbirni prikaz statističkog poređenja promena u sukcesivnim periodima praćenja.

PAPs	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Intrahospitalno		1.000	p<0.001*
6 meseci			p<0.001*
TAPSE	Intrahospitalno	6 meseci	12 meseci
Preoperativno	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Intrahospitalno		1.000	p<0.001*
6 meseci			p<0.001*

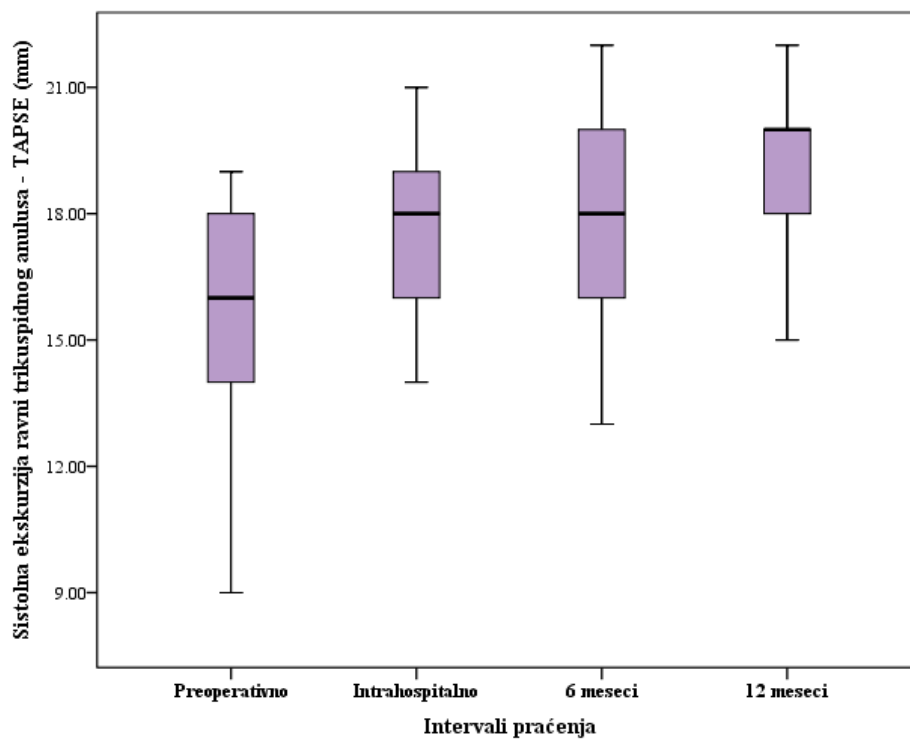
**statistički značajna razlika (t-test za vezane uzorke sa Bonferroni korekcijom)*

Dinamika promena vrednosti PAPs i TAPSE, prikazana je i grafički (Grafikoni 24 i 25).

Grafikon 24. – Promene PAPs u sukcesivnim periodima praćenja.



Grafikon 25. – Promene TAPSE u sukcesivnim periodima praćenja.



V-4. ANALIZA PREŽIVLJAVANJA

V-4.1. Petogodišnje preživljavanje

Analize ukupnog (OS – eng. overall survival) i preživljavanja bez naknadnih hospitalizacija zbog srčanih razloga (DFS – eng. disease free survival), odnose se na celokupni petogodišnji period praćenja, tako da je u statistiku preživljavanja uvršćen i operativni i intrahospitalni mortalitet (Kaplan-Meier). U analizi OS, posmatrani su svi pacijenti kao jedinstvena grupa (n=40), dok su kod analize DFS, isključena 3 pacijenta sa naknadnom hospitalizacijom zbog srčanih razloga (n=37).

Komparativne analize preživljavanja (Kaplan-Meier sa Log-rank testom), u odnosu na prisustvo ili odsustvo izolovanih i udruženih ehokardiografskih kriterijuma efikasnosti komorne restorativne hirurgije (redukcija LV-ESVI>30%, rezidualni LV-ESVI<60mL/m²), nisu imale smisla, imajući u vidu statistički nepovoljnu ali medicinski povoljnu činjenicu, da je svega 2 pacijenta umrlo u periodu petogodišnjeg postoperativnog praćenja.

Verovatnoća OS i DFS, od intrahospitalnog do kraja petogodišnjeg perioda praćenja, prikazana je u Tabeli 55.

Tabela 55. - Verovatnoća preživljavanja.

Preživljavanje	Vreme praćenja					
	IH	1	2	3	4	5
OS	95.0%	90.0%	90.0%	77.1%	77.1%	77.1%
DFS	94.6%	89.2%	89.2%	74.3%	74.3%	74.3%

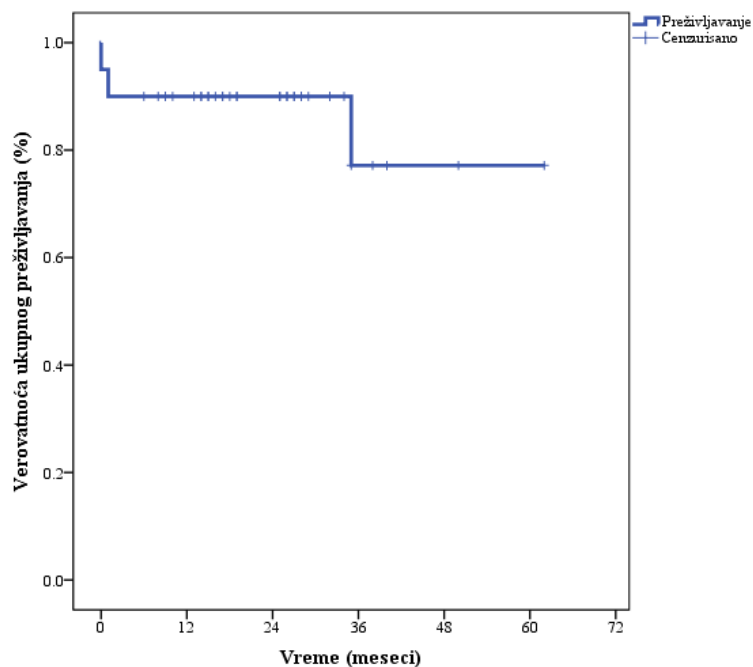
Legenda: OS – Ukupno preživljavanje; DFS – Preživljavanje bez naknadne hospitalizacije zbog srčanih razloga; IH – intrahospitalno.

Verovatnoća intrahospitalnog OS iznosi 95%. U prvoj i drugoj godini nakon operacije, verovatnoća OS je neznatno manja i iznosi 90%. U trećoj godini i dalje, do kraja petogodišnjeg perioda, verovatnoća OS iznosi 77.1%.

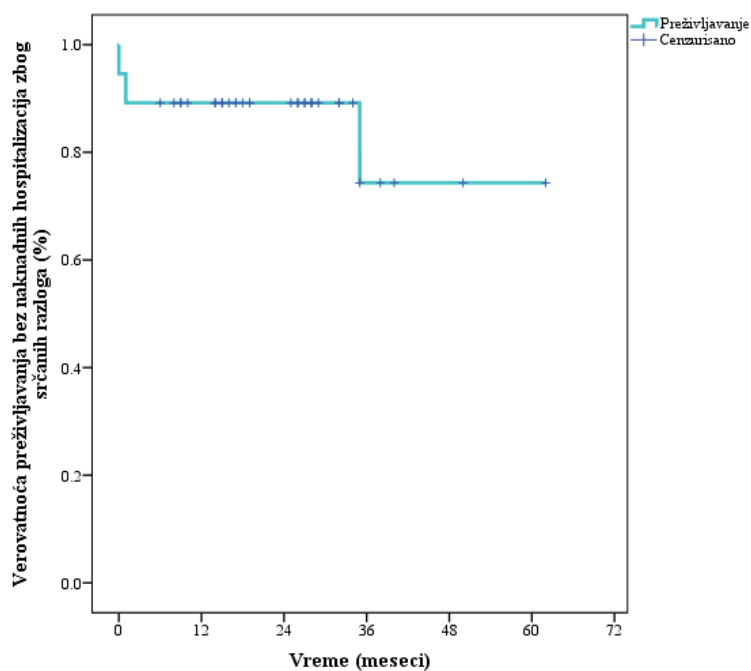
Verovatnoća intrahospitalnog DFS iznosi 94.6%. U prvoj i drugoj godini nakon operacije, verovatnoća DFS je neznatno manja i iznosi 89.2%. U trećoj godini i dalje, do kraja petogodišnjeg perioda, verovatnoća DFS iznosi 74.3%.

Verovatnoće OS i DFS su prikazane i grafički, Kaplan-Meier krivom (grafikoni 26 i 27).

Grafikon 26. - Ukupno petogodišnje preživljavanje (OS).



Grafikon 27. Petogodišnje preživljavanje bez naknadnih hospitalizacija zbog srčanog razloga (DFS).



V-4.2. Prediktori preživljavanja

U univariјantnoj Cox-ovoj regresiji, analizirane su sve preoperativne, intraoperativne i postoperativne karakteristike studijske populacije, od kojih su se, kao faktori značajni za preživljavanje, izdvojile sledeće:

Preoperativne karakteristike:

- Hronična bolest bubrega;
- NSTEMI unutar 90 dana;
- LAD-NSTEMI;
- Ukupan broj NSTEMI;

i postoperativne karakteristike:

- Infarkt miokarda u ICU;
- Dijaliza u ICU;
- MOFS u ICU.

Naknadnom, multivariјantnom analizom prethodno izdvojenih faktora, nijedan od njih se nije izdvojio kao značajan, nezavistan prediktor preživljavanja.

Imajući u vidu činjenicu da je uzorak mali, a da je broj posmatranih varijabli veliki, odvojeno je rađen multivariјantni model za prethodno izdvojene preoperativne i postoperativne faktore (Tabela 56).

Nijedan preoperativni faktor se nije izdvojio kao nezavisni predictor preživljavanja, dok su se, od postoperativnih, kao nezavisni prediktori preživljavanja izdvojili:

- Infarkt miokarda u ICU;
- Dijaliza u ICU.

Tabela 56. - Uni- i multivarijantna Cox-ova regresiona analiza prediktora preživljavanja

Posmatrani faktori	Univariantna		Multivariantna	
	#expB (95% CI)	p	expB (95% CI)	p
<i>Preoperativni</i>				
HBI	8,511 (1,415-15,188)	0,019 *	4,327 (0,551-8,901)	0,164
Ukupan broj NSTEMI	4,550 (1,124-8,416)	0,034 *	5,604 (0,302-9,950)	0,945
NSTEMI unutar 90 dana	9,207 (2,452-16,829)	0,009 *	5,604 (0,302-9,950)	0,247
LAD NSTEMI	3,123 (1,434-5,098)	0,023 *	9,139 (0,821-18,729)	0,092
<i>Postoperativni</i>				
AIM u ICU	9,207 (2,452-16,829)	0,009 *	6,665 (3,173-11,846)	0,006 *
Dijaliza u ICU	12,660 (1,317-21,726)	0,028 *	8,665 (1,692-15,847)	0,017 *
MOFS u ICU	12,660 (1,317-21,726)	0,028 *	1,660 (0,317-2,726)	0,928
<i>Legenda: HBI – hronična bubrežna insuficijencija; NSTEMI – infarkt bez elevacije ST segmenta; LAD – prednje descendenta grana leve koronarne arterije; AIM – akutni infarkt miokarda; MOSF – multiorganska sistemska slabost; ICU – jedinica intenzivne nege.</i>				
<i>* statistički značajna razlika (Cox regresiona analiza)</i>				

V-4.3. Validnost ehokardiografskih kriterijuma efikasnosti komorne restorativne hirurgije u predikciji preživljavanja

Postoperativna procentualna redukcija LV-ESVI $\geq 30\%$, odnosno, postizanje rezidualne vrednosti LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$ nakon operacije, u ovoj, kao i u većini studija koje su se bavile komornom restorativnom hirurgijom^(147, 320, 321), posmatrani su kao izolovani i/ili udruženi pokazatelji efikasnosti urađene hirurške procedure.

Rezultati Cox-ove regresione analize (uni- i multivarijantne), pokazali su da nijedan od preoperativnih ni postoperativnih ehokardiografskih parametara nije bio statistički značajan za predikciju preživljavanja, pa ni oni koji se smatraju pokazateljima efikasnosti komorne restorativne hirurgije. Razlog za ovakav rezultat se može objasniti prethodno navedenom činjenicom, da je svega 2 pacijenta umrlo u periodu petogodišnjeg postoperativnog praćenja.

Komparativna analiza mere validnosti posmatranih ehokardiografskih kriterijuma, u smislu preživljavanja, rađena je uz pomoć ROC krive, uz izračunavanje AUC (Tabela 57, Grafikon 28).

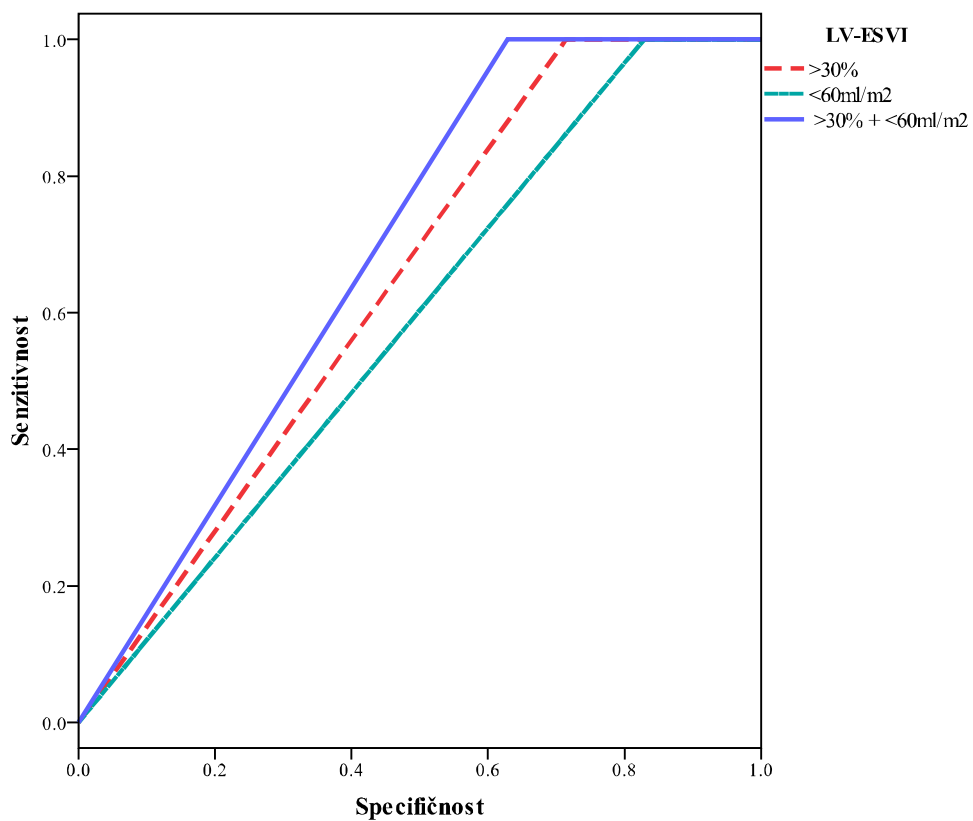
Tabela 57. - Validnost posmatranih kriterijuma u proceni preživljavanja.

ECHO kriterijumi	AUC	p	95% CI
LV-ESVI $\geq 30\%$	0.643	0.502	0.330-0.956
LV-ESVI $\leq 60\text{ml/m}^2$	0.586	0.687	0.231-0.940
LV-ESVI $\geq 30\%$ + LV-ESVI $\leq 60\text{ml/m}^2$	0.686	0.383	0.404-0.967

Legenda: AUC – area under curve; CI – confidence interval
** statistički značajna razlika*

Dobijeni rezultati ukazuju da je postizanje oba ehokardiografska kriterijuma (redukcija LV-ESVI $\geq 30\%$ + rezidualni LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$) nakon operacije, najvalidnija mera u prognozi ishoda lečenja. Analizom svakog kriterijuma ponaosob, veću senzitivnost i specifičnost, u smislu validnosti predikcije ishoda, imalo je postizanje redukcije LV-ESVI $\geq 30\%$, nego postizanje rezidualnog LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$.

Grafikon 28. - ROC krive za posmtrane ehokardiografske kriterijume



V-5. ANALIZA POTENCIJALNIH PREDIKTORA EFIKASNOSTI KOMORNE RESTORATIVNE HIRURGIJE

Postoperativna procentualna redukcija LV-ESVI $\geq 30\%$, odnosno, postizanje rezidualne vrednosti LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$ nakon operacije, definisani su u ovoj studiji kao izolovani i/ili udruženi pokazatelji efikasnosti urađene hirurške procedure.

Postizanje jednog, oba ili nijednog od pomenutih kriterijuma u studijskoj populaciji, konstatovano je prvim postoperativnim ehokardiografskim pregledom.

Za potrebe analize prediktora efikasnosti komorne redukcije, pacijenti su podeljeni u grupe, na osnovu prisustva posmatranih kriterijuma, nezavisno od toga da li se oni pojavljuju kao izolovani ili u kombinaciji sa drugim.

V-5.1. Prediktori razlike postizanja efikasne procentualne redukcije zapremine leve komore (LV-ESVI \geq 30%, LV-ESVI $<$ 30%)

U odnosu na procenat redukcije LV-ESVI, pacijenti su podeljeni u dve grupe:

1. grupa sa procentom redukcije LV-ESVI \geq 30% i
2. grupa sa procentom redukcije LV-ESVI $<$ 30%.

Nakon isključenja 3 pacijenta (hospitalni mortalitet), u dalju analizu je ušlo 37 pacijenata, odnosno, 27 (73%) pacijenata koji su imali redukciju LV-ESVI \geq 30% i 10 (27%) pacijenata koji su imali redukciju LV-ESVI $<$ 30%.

Poređenja ove dve grupe pacijenata, u odnosu na najvažnije opšte preoperativne kliničke parametre, prikazana su u Tabeli 58.

Tabela 58. - Opšti preoperativni klinički status i procentualna redukcija LV-ESVI.

	Procenat redukcije LV-ESVI \geq 30 %		p
	da	ne	
Starost	62.5 \pm 7.0	60.4 \pm 11.1	0.495 §
Pol - muški	20 (74.1%)	7 (70.0%)	1.000
BMI	26.8 \pm 3.5	24.9 \pm 4.3	0.159 §
Pušenje	19 (70.4%)	5 (50.0%)	0.440
Faktori rizika			
<i>Diabetes mellitus</i>	15 (55.6%)	4 (40.0%)	0.476
<i>Hipertenzija</i>	26 (96.3%)	10 (100.0%)	1.000
<i>Hronična opstruktivna bolest pluća</i>	11 (40.7%)	3 (30,0%)	0.710
<i>Hronična bubrežna insuficijencija</i>	3 (11.1%)	1 (10.0%)	1.000
<i>Dislipidemija</i>	23 (85.2%)	10 (100.0%)	0.318
<i>Cerebrovaskularna bolest</i>	4 (14.8%)	3 (30.0%)	0.360
<i>Periferna vaskularna bolest</i>	20 (74.1%)	7 (70.0%)	1.000

χ^2 test, osim: § t-test

Iz Tabele 58 se vidi da su opšte preoperativne kliničke karakteristike pacijenata vrlo slične u obe grupe, odnosno, da između njih nema statistički značajne razlike.

Poređenja posmatrane dve grupe pacijenata, u odnosu na preoperativni koronarno ishemijski, klinički funkcionalni i elektrofiziološki status prikazana su u Tabeli 59.

Tabela 59. - Koronarno ishemijski, klinički funkcionalni i elektrofiziološki status i procentualna redukcija LV-ESVI.

	Procenat redukcije LV-ESVI \geq 30 %		p
	da	ne	
Ukupan broj AIM			
<i>I</i>	4 (14.8%)	5 (50.0%)	
<i>2</i>	15 (55.6%)	3 (30.0%)	0.128 ‡
<i>3</i>	8 (29.6%)	2 (20.0%)	
Ukupan broj STEMI			
<i>I</i>	10 (37.0%)	8 (80.0%)	
<i>2</i>	14 (51.9%)	1 (10.0%)	0.107 ‡
<i>3</i>	3 (11.1%)	1 (10.0%)	
Ukupan broj NSTEMI			
<i>0</i>	16 (59.3%)	7 (70.0%)	
<i>1</i>	11 (40.7%)	2 (20.0%)	1.000 †
<i>2</i>	0 (0.0%)	1 (10.0%)	
STEMI unutar 90 dana	11 (40.7%)	4 (40.0%)	1.000 †
NSTEMI unutar 90 dana	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Broj koronarnih aa. sa stenozom >50%			
<i>I</i>	2 (7.4%)	2 (20.0%)	
<i>2</i>	7 (25.9%)	3 (30.0%)	0.293 ‡
<i>3</i>	18 (66.7%)	5 (50.0%)	
LMCA stenoza >30%	6 (22.2%)	2 (20.0%)	1.000 †
NYHA preoperativno			
<i>III</i>	20 (74.1%)	6 (60.0%)	
<i>IV</i>	7 (25.9%)	4 (40.0%)	0.412 †
CCS preoperativno			
<i>III</i>	11 (40.7%)	4 (40.0%)	
<i>IV</i>	16 (59.3%)	6 (60.0%)	1.000 †
Sinusni ritam	25 (92.6%)	8 (80.0%)	0.557 †

† χ^2 test; ‡ χ^2 test za trend

Iz Tabele 59 se vidi da nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u odnosu na preoperativni koronarno ishemijski, funkcionalni klinički i elektrofiziološki status.

Poređenja posmatrane dve grupe pacijenata, u odnosu na preoperativne ehokardiografske parametre, prikazana su u Tabeli 60.

Tabela 60. – Preoperativni ehokardiografski parametri i procentualna redukcija LV-ESVI.

	Procentat redukcije LV-ESVI \geq 30 %		p
	da	ne	
LV-EDD	62.2 \pm 7.0	62.8 \pm 5.7	0.805
LV-ESD	47.6 \pm 6.8	47.3 \pm 5.9	0.883
LV-EDV	234.6 \pm 61.6	239.4 \pm 50.5	0.828
LV-ESV	139.7 \pm 44.1	134.7 \pm 36.4	0.751
LV-EDVI	121.2 \pm 31.8	129.7 \pm 25.7	0.453
LV-ESVI	72.2 \pm 22.8	73.3 \pm 20.2	0.902
LV-EF	31.6 \pm 6.8	30.9 \pm 5.5	0.752
LV-SI	0.59 \pm 0.06	0.59 \pm 0.04	0.888
PAPs	40.3 \pm 13.2	40.5 \pm 16.9	0.975
TAPSE	16.1 \pm 2.3	15.4 \pm 3.0	0.477
MR			
1+	7 (25.9%)	4 (40.0%)	1.000 ^f
2+	14 (51.9%)	3 (30.0%)	
3+	6 (22.2%)	2 (20.0%)	
4+	0 (0.0%)	1 (10.0%)	
<i>t-test, osim:]- Mann-Whitney U-test</i>			

Iz Tabele 60 se vidi da nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u odnosu na preoperativne ehokardiografske parametre.

Poređenja posmatrane dve grupe pacijenata, u odnosu na najvažnije intraoperativne parametre, prikazana su u Tabeli 61.

Tabela 61. – Intraoperativni parametri i procentualna redukcija LV-ESVI.

	Procenat redukcije LV-ESVI \geq 30 %		p
	da	ne	
ECC vreme (min)	144.0 \pm 62.7	133.6 \pm 45.7	0.636 §
ACC vreme (min)	85.1 \pm 29.2	74.1 \pm 19.4	0.279 §
Procedure na mitralnom valv. aparatu	7 (25.9%)	3 (30.0%)	1.000 †
Broj LIMA distalnih anastomoza			
0	16 (59.3%)	6 (60.0%)	1.000 †
1	11 (40.7%)	4 (40.0%)	
Broj SVG distalnih anastomoza*	2 (0-4)*	2 (0-3)*	0.216 †
Broj endarterektomija			
0	24 (88.9%)	10 (100.0%)	0.548 †
1	3 (11.1%)	0 (0.0%)	
Procedura			
<i>Dor sa EV patch-om</i>	23 (85.2%)	7 (70.0%)	0.299 †
<i>Dor bez EV patch-a</i>	3 (11.1%)	1 (10.0%)	
<i>Dvostruki patch VSD</i>	0 (0.0%)	1 (10.0%)	
<i>Linearna plikacija</i>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
<i>Batista (modifikacija)</i>	1 (3.7%)	1 (10.0%)	
LV trombektomija	17 (63.0%)	2 (20.0%)	0.029 †

* mediana (min-max); † - χ^2 test; § - t-test; ‡- Mann-Whitney U- test

Iz Tabele 61 vidimo da nema statistički značajnih razlika između grupa po ispitivanim intraoperativnim parametrima, izuze za LV trombektomiju ($p=0.029$), koja je statistički češće rađena u grupi sa LV-ESVI \geq 30%.

Procena mogućnosti naknadnog, postoperativnog remodelovanja leve komore, praćena je promenom postignutog kriterijuma LV-ESVI $\geq 30\%$, odnosno, učestalošću ispitanika sa zadatim kriterijumom, tokom perioda praćenja.

Tabela 62 prikazuje distribuciju promena kriterijuma efikasne procentualne redukcije zapremine leve komore, LV-ESVI $\geq 30\%$, tokom perioda praćenja.

Tabela 62. – Promene kriterijuma LV-ESVI $\geq 30\%$ tokom perioda praćenja.

Parametar i N (%) u periodu posmatranja				p	
LV-ESVI $\geq 30\%$		6 meseci		Σ	p=0,039*
		ne	da		
Intrahospitalno	ne	9 (25.0%)	1 (2.8%)	10 (27.8%)	
	da	8 (22.2%)	18 (50.0%)	26 (72.2%)	
Σ		17 (47.2%)	19 (52.8%)	36 (100%)	
LV-ESVI $\geq 30\%$		12 meseci		Σ	p=0,000*
		ne	da		
6 meseci	ne	5 (14.3%)	12 (34.3%)	17 (16.7%)	
	da	0 (0.0%)	18 (51.4%)	18 (83.3%)	
Σ		5 (14.3%)	30 (85.7%)	35 (100%)	

**statistički značajna razlika (McNemar test)*

Tabela 62 ukazuje da se drugoj postoperativnoj kontroli (6 meseci nakon operacije), beleži statistički znaćajan pad broja pacijenata kod kojih su, na prvoj postoperativnoj kontroli (intrahospitalno), zabeležene vrednosti LV-ESVI $\geq 30\%$.

Ućestalost pacijenata koji su na drugoj (6 meseci nakon operacije) i trećoj kontroli (12 meseci nakon operacije), imali vrednosti LV-ESVI $\geq 30\%$, takoće se statistički znaćajno razlikovala, i to, u smislu povećanja broja ispitanika koji su istekom prve godine imali zadovoljen ovaj kriterijum.

Za analizu uticaja posmatranih preoperativnih i intraoperativnih parametara, na postizanje ili nepostizanje efikasne postoperativne procentualne redukcije zapremine leve komore (LV-ESVI \geq 30%), korišćena je logistička regresiona analiza. Cilj ove analize je bio, izdvajanje nezavisnih faktora sa uticajem na postoperativni ishod, u smislu ostvarivanja potrebnog kriterijuma LV-ESVI \geq 30%. Eventualno formiranje grupa pacijenata sa rizikom da se ovaj kriterijum ne ostvari, u kliničkom smislu, omogućilo bi razmatranje mogućnosti da se ti rizici izbegnu.

Logističkom regresionom analizom, u univarijantnom delu (Tabela 63), kao značajni, zavisni prediktori za postizanje redukcije LV-ESVI \geq 30%, izdvojili su se sledeći preoperativni faktori:

- Tip asinergije u LAD zoni (diskinezija);
- Tromb u levoj komori;
- LV trombektomija;
- Terapija spirinolaktonom.

Tabela 63. – Univarijantna logistička regresiona analiza za kriterijum LV-ESVI \geq 30%.

Posmatrani faktori	Univariantna	
	#expB (95% CI)	p
Tip asinergije u LAD zoni (diskinezija)	5.436 (1.173-25.186)	p=0.030 *
Tromb u levoj komori	5.818 (1.032-32.793)	p=0.046 *
LV trombektomija	6.800 (1.199-38.558)	p=0.030 *
Preoperativna th spirinolaktonom	8.333 (1.225-56.673)	p=0.030 *

* statistički značajna razlika; #RR - relativni rizik

Multivarijantnim modelom, nijedan od ovih faktora se nije izdvojio kao značajan, nezavisni prediktor razlike u postizanju analiziranog ishoda.

V-5.2. Prediktori razlike postizanja efikasne rezidualne zapremine leve komore (LV-ESVI \leq 60mL/m², LV-ESVI $>$ 60mL/m²)

U odnosu na rezidualne vrednosti LV-ESVI, pacijenti su podeljeni u dve grupe:

1. grupa sa rezidulanim LV-ESVI \leq 60mL/m² i
2. grupa sa rezidulanim LV-ESVI $>$ 60mL/m².

Od 37 pacijenata, koliko je ušlo u ovu analizu, 31 (83,8%) je imalo rezidulani LV-ESVI \leq 60mL/m², 6 (16,2%) pacijenata je imalo rezidulani LV-ESVI $>$ 60mL/m².

Poređenja ove dve grupe pacijenata, u odnosu na najvažnije opšte preoperativne kliničke parametre, prikazana je u Tabeli 64.

Tabela 64. - Opšti preoperativni klinički status i rezidualni LV-ESVI.

	Rezidualni LV-ESVI \leq 60mL/m ²		p
	da	ne	
Starost	62.9 \pm 7.9	57.0 \pm 8.9	0.109 §
Pol - muški	22 (71.0%)	5 (83.3%)	0.660
BMI	26.2 \pm 3.6	26.7 \pm 4.9	0.761 §
Pušenje	19 (61.3%)	5 (83.3%)	0.394
Faktori rizika			
<i>Diabetes mellitus</i>	16 (51.6%)	3 (50.0%)	1.000
<i>Hipertenzija</i>	31 (100.0%)	5 (83.3%)	0.162
<i>Hronična opstruktivna bolest pluća</i>	12 (38.7%)	2 (33.3%)	1.000
<i>Hronična bubrežna insuficijencija</i>	3 (9.7%)	1 (16.7%)	1.000
<i>Dislipidemija</i>	28 (90.3%)	5 (83.3%)	1.000
<i>Cerebrovaskularna bolest</i>	6 (19.4%)	1 (16.7%)	1.000
<i>Periferna vaskularna bolest</i>	24 (77.4%)	3 (50.0%)	0.313
<i>χ^2 test. osim: § t-test</i>			

Iz Tabele 64 se vidi da su opšte preoperativne kliničke karakteristike pacijenata vrlo slične u obe grupe, odnosno, da između njih nema statistički značajne razlike.

Poređenja posmatranih grupa pacijenata, u odnosu na preoperativni koronarno ishemijski, klinički funkcionalni i elektrofiziološki status prikazana su u Tabeli 65.

Tabela 65. - Koronarno ishemijski, klinički funkcionalni i elektrofiziološki status i rezidualni LV-ESVI.

	Rezidualni LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$		p
	da	ne	
Ukupan broj AIM			
<i>I</i>	7 (22.6%)	2 (33.3%)	
<i>2</i>	16 (51.6%)	2 (33.3%)	1.000 ‡
<i>3</i>	8 (25.8%)	2 (33.3%)	
Ukupan broj STEMI			
<i>I</i>	16 (51.6%)	2 (33.3%)	
<i>2</i>	11 (35.5%)	4 (66.7%)	1.000 ‡
<i>3</i>	4 (12.9%)	0 (0.0%)	
Ukupan broj NSTEMI			
<i>0</i>	19 (61.3%)	4 (66.7%)	
<i>1</i>	11 (35.5%)	2 (33.3%)	1.000 ‡
<i>2</i>	1 (3.2%)	0 (0.0%)	
STEMI unutar 90 dana	14 (45.2%)	1 (16.7)	0.368 †
NSTEMI unutar 90 dana	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Broj koronarnih aa. sa stenozom >50%			
<i>I</i>	3 (9.7%)	1 (16.7%)	
<i>2</i>	9 (29.0%)	1 (16.7%)	0.862 ‡
<i>3</i>	19 (61.3%)	4 (66.7%)	
LMCA stenoza >30%	6 (19.4%)	2 (33.3%)	0.591 †
NYHA preoperativno			
<i>III</i>	23 (74.2%)	3 (50.0%)	
<i>IV</i>	8 (25.8%)	3 (50.0%)	0.335 †
CCS preoperativno			
<i>III</i>	12 (38.7%)	3 (50.0%)	
<i>IV</i>	19 (61.3%)	3 (50.0%)	0.670 †
Sinusni ritam	28 (90.3%)	5 (83.3%)	1.000 †

† χ^2 test; ‡ χ^2 test za trend

Iz Tabele 65 se vidi da nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u odnosu na preoperativni koronarno ishemijski, funkcionalni klinički i elektrofiziološki status.

Poređenja posmatrane dve grupe pacijenata, u odnosu na preoperativne ehokardiografske parametre, prikazana su u Tabeli 66.

Tabela 66. – Preoperativni ehokardiografski parametri i rezidualni LV-ESVI.

	Rezidualni LV-ESVI ≤ 60 ml/m ²		p
	da	ne	
LV-EDD	60.4±5.1	72.3±3.9	<0.001
LV-ESD	45.5±4.8	58.0±3.8	<0.001
LV-EDV	218.6±44.4	325.5±32.3	<0.001
LV-ESV	124.1±24.3	211.8±35.9	<0.001
LV-EDVI	114.2±22.5	171.5±14.9	<0.001
LV-ESVI	65.0±13.2	111.3±16.0	<0.001
LV-EF	32.6±5.7	25.3±6.6	0.009
LV-SI	0.58±0.05	0.64±0.05	0.010
PAPs	40.0±13.7	42.3±16.8	0.715
TAPSE	15.9±2.5	15.5±2.5	0.683
MR			
1+	11 (35.5%)	0 (0.0%)	0.271 ^f
2+	13 (41.9%)	4 (66.7%)	
3+	6 (19.4%)	2 (33.3%)	
4+	1 (3.2%)	0 (0.0%)	

t-test. osim: ^f - Mann-Whitney U-test

Iz Tabele 66 se vidi da postoji statistički značajna razlika između posmatranih grupa u odnosu na sve preoperativne ehokardiografske parametre, izuzev za PAPs, TAPSE i MR.

Poređenja posmatrane dve grupe pacijenata, u odnosu na najvažnije intraoperativne parametre, prikazana su u tabeli 67.

Tabela 67. – Intraoperativni parametri i rezidualni LV-ESVI.

	Rezidualni LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$		p
	da	ne	
ECC vreme (min)	135,6 \pm 59,7	170,2 \pm 42,3	0,186 §
ACC vreme (min)	80,2 \pm 28,4	92,2 \pm 17,6	0,330 §
Procedure na mitralnom valv. aparatu	8 (25,8%)	2 (33,3%)	1,000 †
Broj LIMA distalnih anastomoza			
0	20 (64,5%)	2 (33,3%)	0,198 †
1	11 (35,5%)	4 (66,7%)	
Broj SVG distalnih anastomoza*	2 (0-4)	3 (0-3)	0,897 †
Broj endarterektomija			
0	28 (90,3%)	6 (100,0%)	1,000 †
1	3 (9,7%)	0 (0,0%)	
Procedura			
<i>Dor sa EV patch-om</i>	26 (83,9%)	4 (66,7%)	0,368 †
<i>Dor bez EV patch-a</i>	3 (9,7%)	1 (16,7%)	
<i>Dvostruki patch VSD</i>	1 (3,2%)	0 (0%)	
<i>Linearna plikacija</i>	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Batista (modifikacija)</i>	1 (3,2%)	1 (16,7%)	
LV trombektomija	16 (51,6%)	3 (50,0%)	1,000 †

* mediana (min-max); † - χ^2 test; § - t-test; ‡- Mann-Whitney U- test

Iz Tabele 67, vidimo da nema statistički značajnih razlika između grupa, po ispitivanim intraoperativnim parametrima.

Procena mogućnosti naknadnog, postoperativnog remodelovanja leve komore, praćena je promenom postignutog kriterijuma $LV\text{-ESVI} \leq 60\text{mL/m}^2$, odnosno, učestalošću ispitanika sa zadatim kriterijumom, tokom perioda praćenja.

Tabela 68 prikazuje distribuciju promena kriterijuma efikasne procentualne redukcije zapremine leve komore, $LV\text{-ESVI} \leq 60\text{mL/m}^2$, tokom perioda praćenja.

Tabela 68. – Promene kriterijuma $LV\text{-ESVI} \leq 60\text{mL/m}^2$ tokom perioda praćenja.

Parametar i N (%) u periodu posmatranja				p	
Rezidualni $LV\text{-ESVI} \leq 60\text{mL/m}^2$		6 meseci		Σ	p=0.500
		ne	da		
Intrahospitalno	ne	6 (16.7%)	0 (0%)	6 (16.7%)	
	da	2 (5.6%)	28 (77.8%)	30 (83.3%)	
Σ		8 (22.2%)	28 (77.8%)	36 (100%)	
Rezidualni $LV\text{-ESVI} \leq 60\text{mL/m}^2$		12 meseci		Σ	p=0.125
		ne	da		
6 meseci	ne	4 (11.4%)	4 (11.4%)	8 (22.9%)	
	da	0 (0%)	27 (77.1%)	27 (77.1%)	
Σ		4 (11.4%)	31 (88.6%)	35 (100%)	

**statistički značajna razlika (McNemar test)*

Analizom broja pacijenata sa vrednostima $LV\text{-ESVI} \leq 60\text{ml/m}^2$, između prve (intrahospitalno), i druge kontrole (6 meseci nakon operacije), nije uočena statistički značajan razlika.

Poređenjem broja pacijenata sa vrednostima $LV\text{-ESVI} \leq 60\text{ml/m}^2$, između druge (6 meseci nakon operacije) i treće kontrole (12 meseci nakon operacije), takođe nije uočena statistički značajan razlika, ma da je zabeležen porast broja pacijenata sa ovim kriterijumom.

Za analizu uticaja posmatranih preoperativnih i intraoperativnih parametara, na postizanje ili nepostizanje efikasne postoperativne rezidualne zapremine leve komore ($LV\text{-ESVI} \leq 60\text{ml/m}^2$), korišćena je logistička regresiona analiza. Cilj ove analize je bio, izdvajanje nezavisnih faktora sa uticajem na postoperativni ishod, u smislu ostvarivanja potrebnog kriterijuma $LV\text{-ESVI} \leq 60\text{ml/m}^2$. Eventualno formiranje grupa

pacijenata sa rizikom da se ovaj kriterijum ne ostvari, u kliničkom smislu, omogućilo bi razmatranje mogućnosti da se ti rizici izbegnu.

Logističkom regresionom analizom, u univarijantnom delu (Tabela 69), kao značajni, zavisni prediktori za postizanje rezidualnog LV-ESVI $\leq 60\text{ml/m}^2$, izdvojili su se sledeći preoperativni faktori:

- Blok leve grane;
- LV-EDD;
- LV-EDV;
- LV-EDVI;
- LV-EF;
- LV-SI;
- LV % asinergije u obimu zida;
- Terapija spironolaktonom.

Tabela 69. – Univarijantna logistička regresiona analiza za kriterijum LV-ESVI $\leq 60\text{ml/m}^2$.

Posmatrani faktori	Univariantna	
	#expB (95%CI)	Značajnost
Blok leve grane	0,033 (0,003-0,429)	p=0,009 *
Preoperativna LV-EDD	0,592 (0,381-0,919)	p=0,019 *
Preoperativna LV-EDV	0,942 (0,895-0,992)	p=0,024 *
Preoperativna LV-EDVI	0,878 (0,785-0,982)	p=0,023 *
Preoperativna LV-EF	1,238 (1,028-1,492)	p=0,025 *
Preoperativna LV-SI	0,000 (0,000-0,056)	p=0,024 *
Preoperativni LV % asinergije	0,874 (0,766-0,998)	p=0,047 *
Preoperativna terapija spironolaktonom	0,038 (0,004-0,404)	p=0,007 *

Legenda: # - relativni rizik; CI – confidence interval
** statistički značajna razlika*

Multivarijantnim modelom, nijedan od ovih faktora se nije izdvojio kao značajan, nezavisni prediktor razlike u postizanju analiziranog ishoda.

Analiza preoperativnih ehokardiografskih parametara, koji su prethodno izdvojeni u univarijantnoj logističkoj regresiji, uz pomoć ROC krive i izračunavanjem AUC, imala je za cilj da odredi njihovu validnost u proceni rizika za efikasnu hiruršku intervenciju (Tabela 70).

Tabela 70. – Validnost preoperativnih ehokardiografskih parametara u proceni ishoda LV-ESVI $\leq 60\text{ml/m}^2$.

Ultrazvučni parametri	AUC	p	95% CI
Preoperativni LV-EDD	0.962	<0.001 *	0.904-1.000
Preoperativni LV-EDV	0.962	<0.001 *	0.905-1.000
Preoperativni LV-EDVI	0.973	<0.001 *	0.926-1.000
Preoperativni LV-EF	0.753	0.053	0.549-0.957
Preoperativni LV-SI	0.798	0.022 *	0.634-0.963
LV % asinergije	0.758	0.048 *	0.514-1.000

Legenda: AUC – area under curve; CI – confidence interval
** statistički značajna razlika*

Ovom analizom utvrđeno je da su LV-EDV, LV-EDVI, LV-EDD, LV-SI i LV procenat asinergije u obimu zida, statistički značajno uticali na postoperativni ishod, u smislu postizanja potrebnog kriterijuma LV-ESVI $\leq 60\text{ml/m}^2$.

Prva tri preoperativna ehokardiografska parametra pokazala su veći uticaj na postizanje ovog kriterijuma, što bi im, u kliničkom smislu, dalo prednost prilikom procene rizika da se operacijom postigne rezidualni LV-ESVI $\leq 60\text{ml/m}^2$.

Tabela 71 daje prikaz prediktivnih karakteristika najznačajnijih preoperativnih ehokardiografskih parametara u smislu postizanja rezidualnog LV-ESVI $\leq 60\text{ml/m}^2$ nakon hirurške intervencije.

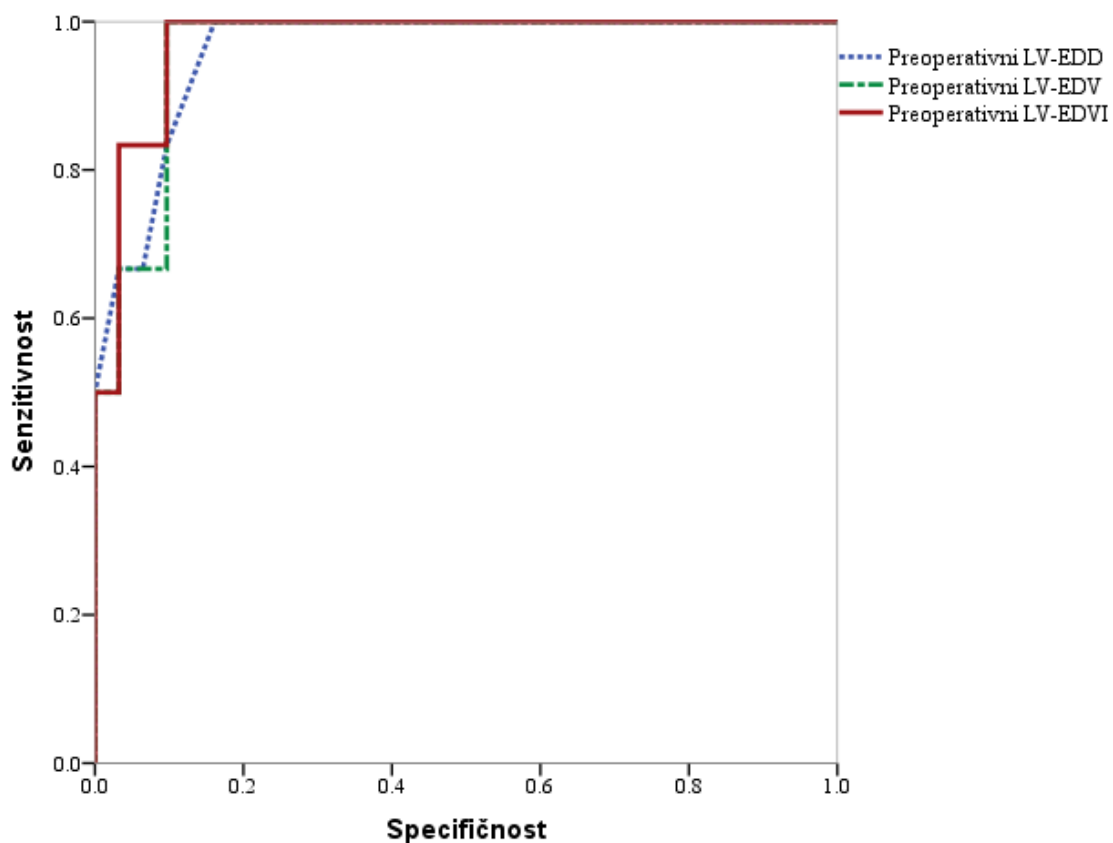
Tabela 71. – Validnost preoperativnih ehokardiografskih parametara u proceni ishoda LV-ESVI $\leq 60\text{ml/m}^2$.

Ultrazvučni parametri	Cut-off	Senzitivnost	Specifičnost	PPV	NPV
Preoperativni LV-EDD	66.0	83.8%	100.0%	100.0%	54.5%
Preoperativni LV-EDV	227.0	90.3%	100.0%	100.0%	66.7%
Preoperativni LV-EDVI	148.3	90.3%	100.0%	100.0%	66.7%

Legenda: PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost

Grafikon 29 prikazuje ROC krive i prediktivne karakteristike za najvažnije preoperativne ehokardiografske parametre i $LV-ESVI \leq 60 \text{ml/m}^2$.

Grafikon 29. - ROC krive za najvažnije preoperativne ehokardiografske parametre i $LV-ESVI \leq 60 \text{ml/m}^2$.



	AUC	CI 95%	Cut-off	p	Senzitivnost	Specifičnost
LV-EDD	0.962	0.904-1.000	66.0	<0,001	83.8%	100.0%
LV-EDV	0.962	0.905-1.000	227.0	<0,001	90.3%	100.0%
LV-EDVI	0.973	0.926-1.000	148.3	<0,001	90.3%	100.0%

V-5.3. Prediktori razlike postizanja oba kriterijuma efikasne volumne redukcije leve komore (LV-ESVI \geq 30% + LV-ESVI \leq 60mL/m², odnosno LV-ESVI < 30% + LV-ESVI > 60mL/m²)

U odnosu na prisustvo ova kriterijuma efikasne volumne komorne redukcije, pacijenti su podeljeni u dve grupe:

1. grupa sa udruženim prisustvom LV-ESVI \geq 30% i LV-ESVI \leq 60mL/m², i
2. grupa sa prisutnim jednim ili nijednim od ova dva kriterijuma.

Od 37 pacijenata, koliko je ušlo u ovu analizu, 24 (64,9%) je imalo istovremeno prisustvo oba kriterijuma (LV-ESVI \geq 30% i LV-ESVI \leq 60mL/m²), a 13 (35,1%) je imalo samo jedan ili nijedan od njih.

Poređenja ove dve grupe pacijenata, u odnosu na najvažnije opšte preoperativne kliničke parametre, prikazana je u Tabeli 72.

Tabela 72. - Opšti preoperativni klinički status i redukcija+rezidualni LV-ESVI.

	Redukcija LV-ESVI \geq 30% + Rezidualni LV-ESVI \leq 60mL/m ²		P
	da	ne	
Starost	63.5 \pm 6.4	59.1 \pm 10.6	0.131 §
Pol - muški	17 (70.8%)	10 (76.9%)	0.724
BMI	26.9 \pm 3.6	25.1 \pm 3.8	0.156 §
Pušenje	16 (66.7%)	8 (61.5%)	1.000
Faktori rizika			
<i>Diabetes mellitus</i>	14 (58.3%)	5 (38.5%)	0.248
<i>Hipertenzija</i>	24 (100.0%)	12 (92.3%)	0.351
<i>Hronična opstruktivna bolest pluća</i>	10 (41.7%)	4 (30.8%)	0.724
<i>Hronična bubrežna insuficijencija</i>	2 (8.3%)	2 (15.4%)	0.602
<i>Dislipidemija</i>	21 (87.5%)	12 (92.3%)	1.000
<i>Cerebrovaskularna bolest</i>	3 (12.5%)	4 (30.8%)	0.213
<i>Periferna vaskularna bolest</i>	19 (79.2%)	8 (61.5%)	0.440
<i>χ² test. osim: § t-test</i>			

Iz Tabele 72 se vidi da su opšte preoperativne kliničke karakteristike pacijenata vrlo slične u obe grupe, odnosno, da između njih nema statistički značajne razlike.

Poređenja posmatranih grupa pacijenata, u odnosu na preoperativni koronarno ishemijski, klinički funkcionalni i elektrofiziološki status prikazana su u Tabeli 73.

Tabela 73. - Koronarno ishemijski, klinički funkcionalni i elektrofiziološki status i redukcija+rezidualni LV-ESVI.

	Redukcija LV-ESVI \geq 30% + Rezidualni LV-ESVI \leq 60mL/m ²		P
	da	ne	
Ukupan broj AIM			
1	4 (16.7%)	5 (38.5%)	0.643 ‡
2	14 (58.3%)	4 (30.8%)	
3	6 (25.0%)	4 (30.8%)	
Ukupan broj STEMI			
1	10 (41.7%)	8 (61.5%)	0.557 ‡
2	11 (45.8%)	4 (30.8%)	
3	3 (12.5%)	1 (7.7%)	
Ukupan broj NSTEMI			
0	15 (62.5%)	8 (61.5%)	0.760 ‡
1	9 (37.5%)	4 (30.8%)	
2	0 (0.0%)	1 (7.7%)	
STEMI unutar 90 dana	10 (41.7%)	5 (38.5%)	0.850 †
NSTEMI unutar 90 dana	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
Broj koronarnih aa. sa stenozom >50%			
1	2 (8.3%)	2 (15.4%)	0.680 ‡
2	6 (25.0%)	4 (30.8%)	
3	16 (16.7%)	7 (53.8%)	
LMCA stenoza >30%	5 (20.8%)	3 (23.1%)	1.000 †
NYHA preoperativno			
III	19 (79.2%)	7 (53.8%)	0.143 †
IV	5 (20.8%)	6 (46.2%)	
CCS preoperativno			
III	10 (41.7%)	5 (38.5%)	0.850 †
IV	14 (58.3%)	8 (61.5%)	
Sinusni ritam	23 (95.8%)	10 (76.9%)	0.115 †

† χ^2 test; ‡ χ^2 test za trend

Iz Tabele 73 se vidi da nema statistički značajnih razlika između posmatranih grupa u odnosu na preoperativni koronarno ishemijski, funkcionalni klinički i elektrofiziološki status.

Poređenja posmatrane dve grupe pacijenata, u odnosu na preoperativne ehokardiografske parametre, prikazana su u Tabeli 74.

Tabela 74. - Preoperativni ehokardiografski parametri i redukcija+rezidualni LV-ESVI.

	Redukcija LV-ESVI \geq 30% + Rezidualni LV-ESVI \leq 60mL/m ²		p
	da	ne	
LV-EDD	60.5 \pm 5.4	65.6 \pm 7.4	0.021 *
LV-ESD	46.0 \pm 5.2	50.4 \pm 7.9	0.086
LV-EDV	219.9 \pm 47.3	265.4 \pm 66.4	0.041 *
LV-ESV	127.1 \pm 25.7	159.1 \pm 56.9	0.075
LV-EDVI	113.8 \pm 24.9	141.4 \pm 31.7	0.006 *
LV-ESVI	65.8 \pm 14.3	84.7 \pm 28.3	0.040 *
LV-EF	32.4 \pm 6.3	29.6 \pm 6.5	0.204
LV-SI	0.58 \pm 0.05	0.61 \pm 0.05	0.113
PAPs	38.8 \pm 11.9	43.2 \pm 17.4	0.371
TAPSE	16.4 \pm 2.2	15.0 \pm 2.8	0.113
MR			
1+	7 (29.2%)	4 (30.8%)	0.396 [†]
2+	13 (54.2%)	4 (30.8%)	
3+	4 (16.7%)	4 (30.8%)	
4+	0 (0.0%)	1 (7.7%)	

*t-test, osim: † - Mann-Whitney U-test; *statiistički značajna razlika*

Iz Tabele 74 se vidi da postoji statistički značajna razlika između posmatranih grupa (ili je ona blizu konvencionalnog nivoa značajnosti od 0,05), u odnosu na većinu preoperativnih ehokardiografskih parametara, izuzev za LV-EF, LV-SI, PAPs, TAPSE, MR.

Poređenja posmatrane dve grupe pacijenata, u odnosu na najvažnije intraoperativne parametre, prikazana su u Tabeli 75.

Tabela 75. – Intraoperativni parametri i redukcija+rezidualni LV-ESVI.

	Redukcija LV-ESVI \geq 30% + Rezidualni LV-ESVI \leq 60mL/m ²		P
	da	ne	
ECC vreme (min)	141.6 \pm 66.0	140.4 \pm 42.4	0.956 §
ACC vreme (min)	86.2 \pm 30.9	78.4 \pm 18.8	0.544 §
Procedure na mitralnom valv. aparatu	5 (20.8%)	5 (38.5%)	0.440 †
Broj LIMA distalnih anastomoza			
0	15 (62.5%)	7 (53.8%)	0.609 †
1	9 (37.5%)	6 (46.2%)	
Broj SVG distalnih anastomoza*	2 (0-4)	2 (0-3)	0.271 †
Broj endarterektomija			
0	21 (87.5%)	13 (100.0%)	0.297 †
1	3 (12.5%)	0 (0.0%)	
Procedura			
<i>Dor sa EV patch-om</i>	21 (87.5%)	9 (69.2%)	0.099 †
<i>Dor bez EV patch-a</i>	3 (12.5%)	1 (7.7%)	
<i>Dvostruki patch VSD</i>	0 (0%)	1 (7.7%)	
<i>Linearna plikacija</i>	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Batista (modifikacija)</i>			
LV trombektomija	15 (62.5%)	4 (30.8%)	0.065 †

* mediana (min-max); † - χ^2 test; § - t-test; † - Mann-Whitney U- test

Iz Tabele 75, vidimo da nema statistički značajnih razlika između grupa, po ispitivanim intraoperativnim parametrima.

Procena mogućnosti naknadnog, postoperativnog remodelovanja leve komore, praćena je promenom oba postignuta kriterijuma $LV-ESVI \geq 30\%$ i $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$, odnosno, učestalošću ispitanika sa zadatim kriterijumima, tokom perioda praćenja.

Tabela 76 prikazuje distribuciju promena oba postignuta kriterijuma $LV-ESVI \geq 30\%$ i $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$, tokom perioda praćenja.

Tabela 76. – Promene kriterijuma $LV-ESVI \geq 30\%$ + $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$ tokom perioda praćenja.

Parametar i N (%) u periodu posmatranja				p	
Redukcija $LV-ESVI \geq 30\%$ + Rezidualni $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$		6 meseci		Σ	p=0.008*
		ne	da		
Intrahospitalno	ne	13 (36.1%)	0 (0%)	13 (36.1%)	
	da	8 (22.2%)	15 (41.7%)	23 (63.9%)	
Σ		21 (58.3%)	15 (41.7%)	36 (100%)	
Redukcija $LV-ESVI \geq 30\%$ + Rezidualni $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$		12 meseci		Σ	p=0.039*
		ne	da		
6 meseci	ne	8 (22.9%)	13 (37.1%)	21 (60.0%)	
	da	0 (0%)	14 (40.0%)	14 (40.0%)	
Σ		8 (22.9%)	27 (77.1%)	35 (100%)	

*statistički značajna razlika (McNemar test)

Tabela 76 ukazuje da se drugoj postoperativnoj kontroli (6 meseci nakon operacije), beleži statistički značajan pad broja pacijenata kod kojih su na prvoj postoperativnoj kontroli (intrahospitalno), postignuta oba kriterijuma $LV-ESVI \geq 30\%$ + $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$.

Učestalost pacijenata kod kojih su na drugoj (6 meseci nakon operacije) i trećoj kontroli (12 meseci nakon operacije), postignuta oba kriterijuma $LV-ESVI \geq 30\%$ + $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$, takođe se statistički značajno razlikovala, i to, u smislu povećanja broja ispitanika koji su istekom prve godine imali prisutna oba kriterijuma.

Za analizu uticaja posmatranih preoperativnih i intraoperativnih parametara, na postizanje ili nepostizanje oba kriterijuma ($LV-ESVI \geq 30\% + LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$) efikasne volumne redukcije leve komore, korišćena je logistička regresiona analiza. Cilj ove analize je bio, izdvajanje nezavisnih faktora sa uticajem na postoperativni ishod, u smislu ostvarivanja oba potrebna kriterijuma $LV-ESVI \geq 30\% + LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$. Eventualno formiranje grupa pacijenata sa rizikom da se oba ova kriterijuma ne ostvare, u kliničkom smislu, omogućilo bi razmatranje mogućnosti da se ti rizici izbegnu. Logističkom regresionom analizom, u univarijantnom delu (Tabela 77), kao značajni, zavisni prediktori za postizanje oba potrebna kriterijuma $LV-ESVI \geq 30\% + LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$, izdvojili su se sledeći preoperativni faktori:

- LV-EDD;
- LV-EDV;
- LV-EDVI;
- LV-ESV;
- LV-ESVI;
- Tip asinergije u LAD zoni (diskinezija);
- Terapija spironolaktonom.

Tabela 77. – Univarijantna logistička regresiona analiza za postizanje oba kriterijuma $LV-ESVI \geq 30\% + LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$.

Posmatrani faktori	Univariantna	
	# expB (95% CI)	Značajnost
Preoperativno LV-EDD	0.879 (0.782-0.988)	p=0.031*
Preoperativno LV-EDV	0.986 (0.973-0.999)	p=0.030*
Preoperativno LV-ESV	0.980 (0.961-0.999)	p=0.042*
Preoperativno LV-EDVI	0.966 (0.940-0.993)	p=0.014*
Preoperativno LV-ESVI	0.957 (0.920-0.994)	p=0.024*
Tip asinergije u LAD zoni (diskinezija)	8.513 (1.648-13.982)	p=0.011*
Preoperativna terapija spironolaktonom	0.122 (0.024-0.624)	p=0.011*

Legenda: # - relativni rizik; CI – confidence interval
* statistički značajna razlika

Multivarijantnim modelom, nijedan od ovih faktora se nije izdvojio kao značajan, nezavisni prediktor razlike u postizanju analiziranog ishoda.

Analiza preoperativnih ehokardiografskih parametara, koji su prethodno izdvojeni u univarijantnoj logističkoj regresiji, uz pomoć ROC krive i izračunavanjem AUC, imala je za cilj da odredi njihovu validnost u proceni rizika za efikasnu hiruršku intervenciju, odnosno za postizanje oba navedena kriterijuma (Tabela 78).

Tabela 78. – Validnost preoperativnih ehokardiografskih parametara u proceni ishoda $LV\text{-ESVI} \geq 30\% + LV\text{-ESVI} \leq 60\text{mL/m}^2$.

Ultrazvučni parametri	AUC	p	95% CI
Preoperativni LV-EDD	0.691	0.058	0.501-0.880
Preoperativni LV-EDV	0.689	0.061	0.4980-0.880
Preoperativni LV-EDVI	0.763	0.009 *	0.606-0.920
Preoperativni LV-ESV	0.633	0.187	0.425-0.841
Preoperativni LV-ESVI	0.676	0.080	0.479-0.874

Legenda: AUC – area under curve; CI – confidence interval
** statistički značajna razlika*

Ovom analizom utvrđeno je da na postoperativni ishod, u smislu ostvarivanja potrebna oba kriterijuma $LV\text{-ESVI} \geq 30\% + LV\text{-ESVI} \leq 60\text{mL/m}^2$, od statistički značajnog uticaja bio samo preoperativni LV-EDVI.

Tabela 79 daje prikaz prediktivnih karakteristika preoperativnog LV-EDVI, u smislu postizanja $LV\text{-ESVI} \geq 30\% + LV\text{-ESVI} \leq 60\text{mL/m}^2$ nakon hirurške intervencije.

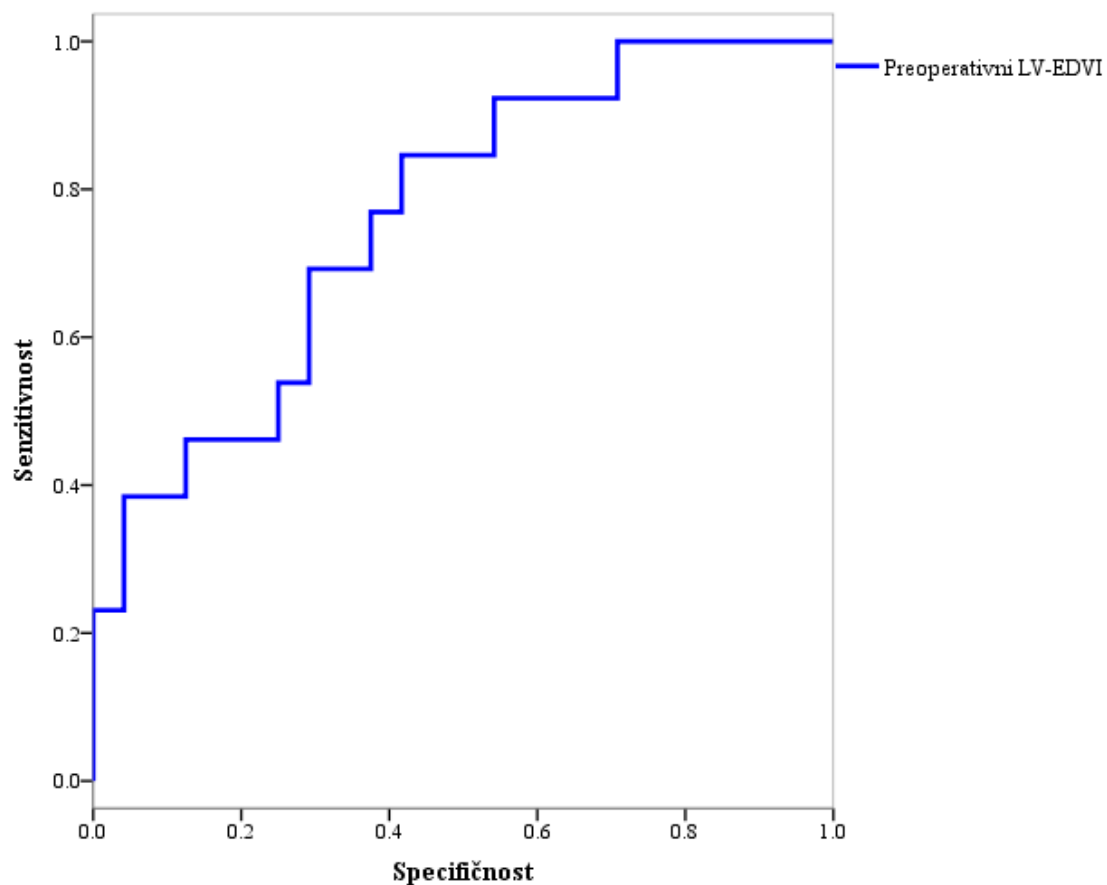
Tabela 79. – Validnost preoperativnog LV-EDVI u proceni ishoda $LV\text{-ESVI} \geq 30\% + LV\text{-ESVI} \leq 60\text{mL/m}^2$.

Ultrazvučni parametri	Cut-off	Senzitivnost	Specifičnost	PPV	NPV
Preoperativni LV-EDVI	115.7	58.3%	84.6%	87.5%	52.4%

Legenda: PPV – pozitivna prediktivna vrednost; NPV – negativna prediktivna vrednost

Grafikon 30 prikazuje ROC krivu i prediktivne karakteristike LV-EDVI za postizanje $LV-ESVI \geq 30\% + LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$.

Grafikon 30. - ROC kriva za preoperativni LV-EDVI i $LV-ESVI \geq 30\% + LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$.



	AUC	CI 95%	Cut-off	p	Senzitivnost	Specifičnost
LV-EDVI	0.763	0.606-0.920	115.7	0.009	58.3%	84.6%

VI - DISKUSIJA

VI-1. POJMOVNE ODREDNICE

U opštoj, a naročito u naučno-istraživačkoj komunikaciji, precizna definicija nekog pojma, predstavlja prvi i najvažniji korak u njegovoj daljoj analizi. Studijsku populaciju u ovoj disertaciji čini 40 pacijenata, najčešće, sa kombinovanom semiologijom hronične IHD i HF. Kontinuum miokardne ishemije, od SMI, MI, PVR, do ICM i HF, uzočno-posledično i vremenski, povezuje i objedinjuje različite kliničke i morfološko-funkcionalne manifestacije IHD i HF (i.e. sistolna disfunkcija LV, dilatacija LV, funkcionalna mitralna regurgitacija)^(100, 300). Semantički posmatrano, pojam “ishemijska kardiomiopatija”, najpribližnije definiše suštinu i dinamiku srčane slabosti ishemijskog porekla, te je zato široko korišćen u ovoj disertaciji, kao dijagnostička odrednica studijske grupe.

Pojam “ishemijska kardiomiopatija” (ICM), pojavljuje se prvi put u medicinskoj literaturi tek od 1970. godine^(60, 61), a u desetoj reviziji ICD⁽⁵⁴⁾, ICM je svrstana kao zaseban nozološki entitet (šifra: I25.5), u okviru grupe oboljenja označene kao “hronične IHD” (šifre: I25). U najnovijoj klasifikaciji ESC, strukturno i funkcionalno oštećenje miokarda izazvano IHD, nije svrstano u grupu oboljenja označenih kao “kardiomiopatije”⁽³³⁾. Sa druge strane, Felker i saradnici insistiraju na širem usvajanju i upotrebi nove, standardizovane definicije pojma ICM (korišćene u ovoj studiji), koja ima veću kliničku prognostičku vrednost⁽⁵⁸⁾.

Premda su detaljni klinički opisi dostupni u brojnim publikacijama koje pripadaju ranoj istoriji medicine, pojam “srčana slabost” pojavljuje se u dostupnoj medicinskoj literaturi tek krajem XIX veka⁽³²²⁾. U drugoj verziji Međunarodne klasifikacije uzroka oboljevanja i umiranja (Jacques Bertillon, 1851. - 1922.) iz 1909. godine, “srčana slabost” se opisuje u poglavlju XIV - 189A: “Nedovoljno definisani ili nespecifični uzroci umiranja”⁽³²³⁾. U desetoj reviziji ICD⁽⁵⁴⁾, sindrom HF obuhvata više nozoloških entiteta (šifre: I50). Heinrich Taegtmeyer je definisao HF kao “*sistemsku bolest, čiji je početak i kraj u srcu*”⁽¹⁰⁾, želeći da apostrofira tri važne činjenice: 1) da inicijalno

oboljenje koje dovodi do sindroma HF nastaje u srcu i/ili van njega ; 2) da nedovoljnost srčane pumpne funkcije, kao zajednički denominator sindroma HF, štetno utiče na funkciju svih organa i sistema, te konačno, 3) da su za prestanak rada srca, odgovorne obe prethodne činjenice. Budući da predstavlja modalitet umiranja u terminalnim stadijumima različitih oboljenja (i.e. IHD, hipertenzija, valvularne bolesti, kardiomiopatije, diabetes melitus i dr), sindrom HF je često smatran “*posrednikom između različitih oboljenja i smrti*”⁽³²⁴⁾. Za definiciju i klasifikaciju sindroma HF u brojnim populacionim studijama, korišćeni su različiti kriterijumi, čija naznačena heterogenost, između ostalog, ukazuje na činjenicu je sindrom HF, u svojoj suštini, izuzetno složen i podjednako ispravno (ne)saglediv sa različitih aspekata (etiologija, patofiziologija, klinička prezentacija, odgovor na terapiju i dr.)⁽⁹⁻¹³⁾.

Semantička i nozološka determinacija osnovnih dijagnoza pacijenata u studijskoj populaciji, predstavlja neophodan preliminarni uslov, ne samo za njihovu selekciju, već i za kasnije analize, interpretaciju i poređenje rezultata ove, sa drugim, sličnim studijama.

VI-2. EPIDEMIOLOGIJA HF I HIRURŠKI KOREKTABILNE ICM

Pored precizne definicije dijagnoze osnovnog oboljenja pacijenata u studijskoj populaciji, drugi važan korak predstavljalo je adekvatno sagledavanje njegove rasprostranjenosti i značaja. U pripremi i tokom realizacije studije, nastojao sam da, što preciznije, sagledam epidemiološke razmere ICM u nacionalnoj statistici oboljevanja i umiranja od CVD (šifre: I00 - I99) i to, prema podacima dostupnim u nacionalnim zdravstvenim biltenima^(36, 38, 41, 43, 45, 47, 49), za period od 2006. do 2010. godine, koji se poklapa sa periodom formiranja i praćenja studijske grupe. Potreba za ovakvom analizom, nametnuta je i činjenicom da su, tokom 2012. i 2013. godine, vršene opsežne pripreme za pokretanje programa HTx i MCP, koji je 2013. godine i otpočeo svoju realizaciju u Klinici za kardiohirurgiju KCS. Imajući u vidu da je ICM u preko 70% slučajeva uzrok svih, pa i odmaklih i terminalnih stadijuma HF, te da SVR, predstavlja potencijalno veoma korisnu, netransplantacionu alternativu za ove pacijente, namera je bila da se stekne (makar) približan uvid u realne godišnje potrebe za ovim modalitetima lečenja pacijenata sa ICM. Rezultati pomenute epidemiološke analize opisani su detaljnije u uvodu ove disertacije (**Poglavlje I**). U najkraćem, specifična morbiditetna i mortalitetna statistika za CVD, a naročito za IHD, CMP i HF, ne pruža mogućnost realnog i objektivnog sagledavanja učešća i opterećenja ovim bolestima na nacionalnom nivou, naročito, ako se ima na umu da su CVD činile 55.7% svih uzroka smrti u posmatranom periodu⁽³⁶⁻⁵⁰⁾. Kao jedan od važnih razloga nerealne epidemiološke slike pojedinih CVD, navodi se neadekvatno šifriranje osnovnih uzroka oboljevanja i umiranja⁽⁵⁶⁾. U RS je, na primer, 48% umrlih od CVD svrstano u grupu “ostale CVD”, a 23% u grupu “IHD”, dok je ova statistika u svetu sasvim drugačija (i.e. 24% “ostale CVD”, a 43% IHD)⁽³⁶⁻⁵⁰⁾. Engelfriet i saradnici⁽⁵¹⁾ su ukazali da neadekvatno prikazivanje mortaliteta i ostalih parametara, relevantnih za socio-epidemiološku analizu HF, pokreće niz pogrešnih aktivnosti, koje onemogućavaju adekvatnu borbu protiv ovog pandemijskog oboljenja.

U cilju prevazilaženja manjkavosti nacionalne statistike, procena teoretskih potreba za HTx, MCS i SVR, vršena je na bazi popisne statistike iz 2011. godine i relativne učestalosti pojedinih oblika HF u publikacijama ESC, koje navode da se prosečno 0.1% populacije nalazi u odmaklim ili terminalnim stadijumima sistolne HF^(9, 23), pri čemu, za

oko 0.001% populacije, HTx predstavlja optimalnu terapiju⁽²³⁻²⁵⁾. U RS, prema podacima Radne grupe za HF (ESC) iz 2013. godine, incidenca HF iznosi 3.1 na 1000 stanovnika godišnje. U odnosu na ukupan broj stanovnika, prema popisu iz 2011. godine, to znači, da se svake godine dijagnoza HF postavi kod novih 22.258 stanovnika. Prevalenca HF u RS je procenjena na 2.3%, što ukazuje, da 165.297 stanovnika naše zemlje boluje od ove bolesti (**Grafikon 1**).

Shodno ovakvim kalkulacijama, 7.186 pacijenata godišnje u RS ima teoretsku potrebu za nekim od hirurških modaliteta lečenja HF, od čega su 72 kandidati za HTx, a 413 za neku od metoda MCP. Godišnje teoretske potrebe za SVR, u svetlu prethodnog, nije moguće ni približno ustanoviti, ali su one svakako daleko veće od godišnjeg proseka u ovoj studiji (i.e. 8 pacijenata godišnje)! Poređenja radi, prema podacima STS (2002. - 2004. godina), u SAD se godišnje radi oko 365 SVR procedura, što je u skladu sa godišnjim prosekom ove studije, u odnosu na ukupan broj stanovnika⁽³²⁵⁾.

Nije nevažno naglasiti da su ukupni troškovi lečenja CVD u RS, pre revitalizacije programa HTx i MCP, iznosili oko 1.8% bruto domaćeg proizvoda^(28, 34, 35). Tačan, zbirni udeo hirurški korektabilnih oblika ICM nije poznat, ali nije teško pretpostaviti da čini značajan deo ukupnih CVD troškova.

VI-3. KRITERIJUMI ZA FORMIRANJE STUDIJSKE POPULACIJE

Formiranje studijske grupe, alocirane za SVR proceduru, predstavlja, verovatno, najvažniji korak u svim kliničkim istraživanjima koja se bave ovom problematikom. Sa jedne (medicinske) strane, odabir odgovarajuće grupe pacijenata za SVR mora da zadovolji indikacione kriterijume dobre kardiohirurške prakse, a sa druge (istraživačke), ovi kriterijumi moraju da bude uporedivi sa kriterijumima drugih SVR studija.

Pacijenti koji su uključeni u ovu studiju, odabrani su među pacijentima sa prethodno dokumentovanim STEMI i asinergijom (akinezija ili diskinezija) u zoni LAD, koji su se klinički prezentovali simptomima i znacima HF, AP, komornim disritmijama ili njihovom kombinacijom. Selekcija definitivnih kriterijuma (inkluzionih i ekskluzionih) za formiranje studijske grupe (**Poglavlje III**), usaglašena je sa aktuelnim indikacionim parametrima, publikovanim u vodećim kardiohirurškim udžbenicima i monografijama^(155-158, 160, 294-298, 326, 327), a u skladu sa saznanjima o strukturnim i funkcionalnim karakteristikama normalnog i remodelovanog komornog miokarda, stečenim tokom rada na konceptu HVMT Torrent-Guasp-a^(4, 5, 73, 74, 108-110). Za potrebe ove studije, odabrana je kvantifikacija ulaznih kriterijuma RESTORE i TRISVR registara^(160, 169, 170, 179, 297) (**Poglavlje III**). Pomenuti registri su odabrani zbog činjenice da prate, za sada, najveći broj pacijenata sa SVR (preko 12.000), kao i zbog toga, što su prvi otpočeli sistematičan, integrativni i kvantitativni pristup u preoperativnoj evaluaciji i postoperativnom praćenju SVR pacijenata^(3, 192).

Studijska grupa nije imala kontrolnu grupu. Ova činjenica je, u istraživačkom smislu, evidentna slabost ove i mnogih drugih, sličnih kliničkih studija o SVR. U kliničkom smislu, a u svetlu aktuelnih kliničkih iskustava i preporuka^(72, 179, 192, 299, 300, 328-332), bilo kakva randomizacija pacijenata sa kliničkim i laboratorijskim parametrima, koji ukazuju na odmaklu ICM, u pogledu destinacione terapije, ne bi imala čvrsto uporište u etičkim i principima dobre medicinske (kardiohirurške) prakse. Formiranje eventualne kontrolne grupe (e.g. CABG bez SVR), a u odsustvu prethodnih RCT i preporuka visoke klase i nivoa dokazivosti, značilo bi ono, što je Teresa Keiser poručila u svom komentaru, nakon objavljivanja rezultata STICH - II studije: „...*da bi mnogi pacijenti sa onesposobljavajućim aneurizmama LV bili izloženi riziku pogrešnog lečenja*“⁽²⁹⁹⁾.

VI-4. OPŠTI PREOPERATIVNI PARAMETRI

IV-4.1. Demografske karakteristike

Prosečna starost 40 pacijenata uključenih u studiju je iznosila 62.2 ± 8.2 godina (min. 47 - max. 84 godine), od čega je 29 (72.5%) bilo muškog, a 11 (27.5%) ženskog pola. Činjenica da se 47.5% pacijenata ove studije nalazilo u sedmoj životnoj dekadi, ukazuje da je SVR procedura pretežno rađena kod pacijenata muškog pola i to u odmaklom životnom dobu. Starost i pol pacijenata u ovoj studiji nisu imale uticaja na mortalitet i preživljavanje (OS i DFS), u petogodišnjem periodu praćenja.

Meta analiza Klein-a i saradnika⁽³³³⁾, kojom su obuhvaćene 62 studije, sa ukupno 12.331 pacijenata podvrgnutih nekom od modaliteta SVR procedure, od 1980. do 2005. godine, nije pokazala uticaj demografskih karakteristika na rani i kasni mortalitet. Starost (prosečno 62 godine) i polna distribucija pacijenata (86% muškarci) podvrgnutih SVR+CABG proceduri, u referentnoj STICH-II RCT, takođe nisu imale uticaja na deklarisanе primarne ishode studije⁽³³⁴⁾. Williams i saradnici su ciljano poredili rezultate SVR kod osoba mlađih i starijih od 65 godina i nisu uočili značajne razlike u pogledu funkcionalnog ishoda i preživljavanja⁽³³⁵⁾. Demografske karakteristike nisu uticale na rani mortalitet u TRISVR studijama⁽¹⁸⁰⁾, dok je u RESTORE izveštajima⁽³³⁶⁾, starost pacijenata registrovana kao faktor rizika u multivarijantnoj analizi. Wakasa i saradnici su, u nedavno objavljenoj analizi japanskog nacionalnog registra, predložili sistem za predikciju rizika od mortaliteta nakon SVR operacija. Korišćenjem ovog sistema, ustanovili su da je starost bolesnika (≥ 65 godina), bio jedan od 4 nezavisna prediktora mortaliteta⁽³³⁷⁾.

Pomenute konstatacije mogu da izgledaju paradoksalno, imajući u vidu da studije Jones-a i saradnika⁽³³⁸⁾ na 172.000 pacijenata, kao i Thourani-ja i saradnika⁽³³⁹⁾ na 2.960 pacijenata, identifikuju odmaklo životno doba i muški pol, kao faktore koji imaju značajan uticaj na rani i kasni mortalitet (respektivno) nakon izolovanih CABG procedura. Međutim, imajući u vidu značajno manji broj pacijenata u ovoj i drugim pojedinačnim SVR studijama, najverovatnije je uticaj demografskih parametara (naročito odmaklog životnog doba) izostao zbog diskrepance veličine statističkog uzorka i broja posmatranih varijabli.

Starost pacijenata koji se povrgavaju SVR proceduri, u svakom slučaju, ne treba zanemariti iz više razoga. Sa jedne strane, starije osobe imaju značajniju kumulativnu ekspoziciju faktorima rizika, komorbiditetu i apoptozi, koja svaku hiruršku, pa i SVR proceduru, čini rizičnijom. Sa druge strane, ako ne zbog primarnog oboljenja i komorbiditeta, starije osobe (pogotovu on u sedmoj dekadi) se nalaze bliže uzrasnoj granici (i.e. 65 godina) koja predstavlja kontraindikaciju za HTx i MCP, tako da kod njih SVR često predstavlja jedinu opciju definitivnog hirurškog lečenja ICM. U tom kontekstu, kod starijih osoba, potreba za “individualnom kliničkom procenom”⁽¹³⁰⁾, u odsustvu čvrstih preporuka, dobija svoj puni smisao.

IV-4.2. Antropometrijske karakteristike

Studijom je obuhvaćen jednak broj gojaznih i negojaznih pacijenata. U kategoriji gojaznih (50%), većinu čine osobe sa umerenom gojaznošću (30%), dok je broj prekomerno i patološki gojaznih relativno manji (15% i 5% respektivno). Ovakva distribucija gojaznosti pacijenata u studiji, uklapa se u nacionalne i evropske profile faktora rizika za CVD. Iako dobro poznat predisponirajući faktor rizika za IHD⁽⁵⁵⁾, gojaznost nije imala značajan uticaj na OS i DFS u ovoj, niti u drugim SVR studijama^(333, 334), osim studije Castelvecchio i saradnika⁽³⁴⁰⁾, u kojoj je gojaznost jedan od nezavisnih prediktora operativnog mortaliteta.

Gojaznost, definisana kao $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, udvostručuje rizik za nastanak HF. Međutim, u novije vreme, sve više se proučavaju uzroci tzv. „paradoksa gojaznosti“ kod osoba sa HF, jer je primećeno da ovakve osobe imaju bolju prognozu od normalno uhranjenih ili pothranjenih osoba. Moguće objašnjenje leži u izrazito kataboličkom efektu razvijenog sindroma HF⁽³⁴¹⁾. U studiji grupe iz Clevelanda, mali BMI ($< 24 \text{ kg/m}^2$) je bio jedan od nezavisnih prediktora mortaliteta nakon SVR procedure⁽³⁴²⁾.

Konačno, u farmako-ekonomskom smislu, važno je naglasiti da su troškovi lečenja HF (ICM) pacijenata sa faktorima rizika 1.76 puta veći od troškova lečenja pacijenata bez prisutnih faktora rizika⁽³⁵⁾.

IV-4.3. Faktori rizika za IHD

Promenljivi i nepromenljivi faktori rizika za IHD bili su značajno (50% - 97.5%) zastupljeni kod svih pacijenata uključenih u studiju. U ostalim SVR studijama, faktori rizika za IHD su značajno manje zastupljeni^(177, 334, 343-347). I pored toga što ni jedan od njih nije imao uticaja na preživljavanje, ovakav profil faktora rizika u studijskoj

populaciji, pre svega, ukazuje na izrazito lošu primarnu i sekundarnu prevenciju CVD i IHD na nacionalnom nivou. Prisustvo hipertenzije kod 97.5% pacijenata, bar delimično objašnjava težak klinički (NYHA i CCS) preoperativni status pacijenata u ovoj studiji. Diabetes mellitus, prisutan kod polovine pacijenata u studiji, značajno utiče na nastanak, težinu i ishod IHD i ICM. Sartipy i saradnici su ustanovili da diabetes mellitus ima značajan uticaj na kasno preživljavanje, uprkos činjenici da bio zastupljen kod svega 18%, pacijenata u njihovoj studiji⁽³⁴⁸⁾. U studiji Castelvechio i saradnika⁽³⁴⁰⁾, u kojoj dijabetičari čine 28% SVR populacije, konstatovan je značajno veći kasni kardiovaskularni mortalitet.

IV-4.4. Pridružena oboljenja - komorbiditet

Periferna vaskularna bolest (75%) i hronična opstruktivna bolest pluća (40%) su najčešća komorbidna stanja u studijskoj populaciji. Iako je bila prisutna kod samo 17.5% pacijenata, hronična bolest bubrega se, u univarijantnoj analizi, izdvojila kao faktor rizika za preživljavanje.

Učestalost pojedinih komorbidnih stanja, sama po sebi, ne mora da implicira njihov presudni uticaj na tok i ishod osnovne bolesti. Uticaj komorbidnih faktora na ishod SVR analiziran je u retkim studijama^(340, 348). U jednoj od njih, preoperativna anemija, kao faktor rizika za operativni, odnosno, hronična bubrežna insuficijencija i hronična bolest jetre, kao faktori rizika za kasni kardiovaskularni mortalitet, dosegli su nivo nezavisnih prediktora ishoda. Ista studija ukazala je i na logičan značaj konstelacije faktora rizika i komorbidnih stanja u predikciji ishoda SVR operacija, pa tako, dijabetičari sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, imaju 4 puta veći rizik od kardiovaskularnog mortaliteta od nedijabetičara⁽³⁴⁰⁾.

VI-5. PREOPERATIVNI KORONARNO ISHEMIJSKI STATUS

Kod svih pacijenata u studiji je dokumentovan makar jedan, a kod većine (77.5%) i više od jednog STEMI. Dodatne NSTEMI je imalo 40% pacijenata. Unutar 90 dana pre SVR procedure, STEMI je imalo 40%, a NSTEMI 2.5% pacijenata. LAD je bila daleko najšea infarktna arterija kod svih STEMI i NSTEMI. Najveći broj pacijenata imao je ozbiljnu dvo- (25%) i trosudovnu (65%) koronarnu bolest, u sklopu koje su postojale angiografski teške, okluzivne (TIMI 0 kod 32.5%) i subokluzivne (TIMI 1 kod 35%) promene na LAD. Približno četvrtina pacijenata je imala LMCA stenozu veću od 30%. Primarna nehirurška revaskularizacija (fibrinolitička terapija i/ili pPCI) je preoperativno raena kod jedne petine pacijenata. U univarijantnoj analizi, NSTEMI unutar 90 dana, LAD-NSTEMI i ukupan broj NSTEMI, izdvojili su se kao faktori rizika za preživljavanje.

Svi pacijenti uključeni u studiju imali su i kliničku i angiografsku potvrdu ICM, u skladu sa preporukama Felkera i saradnika⁽⁵⁸⁾. Ova činjenica je važna, jer kod 13% pacijenata u STICH-II studiji nema podataka o prethodnom MI, što je bio jedan od povoda za naknadna opravdana osporavanja rezultata ove RCT^(301, 334).

Koronarno ishemijski status pacijenata u studijskoj populaciji, ukazuje na ozbiljnu, hroniču, višesudovnu IHD. Sličan status pacijenata se sreće i drugim SVR studijama^(180, 303, 328, 334, 336, 343, 344, 349-351), što je, u krajnjoj liniji i očekivano, imajući u vidu da se radi o pacijentima sa ICM. Hernandez i saradnici su, analizirajući dvogodišnje rezultate SVR operacija u STS bazi, pokazali da prisustvo trosudovne koronarne bolesti predstavlja jedan od nezavisnih prediktora mortaliteta i komplikacija nakon ove procedure⁽³²⁵⁾. Poznata je činjenica da većina pacijenata koji prežive MI, pored promena na uzočnoj (eng. culprit) arteriji, imaju aterosklerotske lezije i na drugim arterijama (u proseku 2 - 4 “non-culprit” lezije)^(84, 85). Izuzimajući LAD (“culprit vessel”), u čijoj irigacionoj zoni se i rade SVR procedure (“culprit muscle”), oboljenja ostalih (“non-culprit”) koronarnih arterija, potencijalno ugrožavaju vijabilnost (ošamućenost i/ili hibernacija), a time i funkcionalni kapacitet (sistolna disfunkcija), preostalih, udaljenih zona miokarda^(104, 153). U odsustvu adekvatne koronarne perfuzije, zone udaljenog miokarda izložene tranzitornoj ishemiji, koje bi trebalo da kompenzuju gubitak miokarda u LAD zoni, trpe definitivne promene (nekroza, apoptoza), povećavajući

kontingent nefunkcionalnog tkiva unutar komorne miokardne mase. Vijabilnost i funkcionalni kapacitet udaljenih zona miokarda je *conditio sine qua non* uspešnosti SVR procedura, što je u više navrata apostrofirano od strane vodećih autoriteta u ovoj oblasti^(72, 101, 111, 112, 151, 352). U tom kontekstu, za razliku od ranijih SVR strategija⁽³⁵³⁻³⁵⁹⁾, savremena strategija podrazumeva kompletnu revaskularizaciju miokarda^(180, 303, 328, 334, 336, 343, 344, 349-351). Rezultati SYNTAX studije, a naročito oni koji se odnose na prediktivnu vrednost rezidualnog Syntax skora, takođe nedvosmileno potvrđuju značaj kompletne revaskularizacije miokarda^(360, 361).

Revaskularizacija, najčešće okludirane ili rekanalisane “culprit arterije” (i.e. LAD), u sklopu SVR, često je bila predmet polemika⁽³⁶²⁾. U ovoj studiji je 67.5% LAD arterija imalo TIMI - 0 ili TIMI - 1 gradus (i.e. okluzija ili penetracija kontrasta). Suboptimalna graftabilnost uz odsustvo vijabilnog tkiva u zoni perfuzije LAD, bili su ključni argumenti za izostanak revaskularizacije LAD, naročito kod ranijih SVR operacija sa linearnom resekcijom i direktnom suturom LVA^(362, 363). Savremene SVR strategije, kakva je bila korišćena i u ovoj studiji, zalažu se za mandatornu revaskularizaciju LAD (korišćenjem LIMA grafta), pre svega zbog snabdevanja krvlju proksimalnih septalnih grana ove aretrije (S1, S2), čime se značajno redukuje aritmogenost i poboljšava funkcija periinfarktne zone, ali i u cilju obezbeđenja eventualne kolateralne cirkulacije za druge koronarne (naročito RCA) slivove^(160, 326, 362).

Primarna nehirurška revaskularizacija (fibrinoliza, pPCI), pored ostalih benefita u akutnoj fazi, značajno utiče na obim i transmuralnost MI. Rana reperfuziona terapija u akutnom MI spašava, pre svega, subepikardne slojeve miokarda. Strategija primarne PCI i ranog otvaranja infarktne arterije, promenila je patomorfologiju PVR, u smislu, da se danas retko sreću asinergije tipa diskinezije (STEMI), a sve češće asinergije tipa akinezije (NSTEMI)^(151, 364-366). Činjenica da je projekat “Stent za život“ u RS otpočeo tek 2009. godine⁽⁵⁷⁾, zbog čega je relativno mali broj pacijenata u studiji preoperativno imao pPCI, može da objasni i veoma loš angiografski status LAD arterije, kod većine njih. Studije sa kontrastnim MRI (uz kasno gadolinijumsko pojačanje), pokazale su da revaskularizacija zida LV, kod kojeg je više od 50% debljine nevijabilno, ožiljno izmenjeno, neće dovesti do njegovog funkcionalnog oporavka^(67, 155, 364, 367, 368). Gaudron i saradnici su pokazali da, čak i nakon uspešne revaskularizacije, 20% pacijenata sa MI unutar tri godine razvija progresivnu dilataciju LV, uzrokovanu inicijalno

kompensatornim povećanjem zidnog stresa u periinfarktним zonama LV⁽³⁶⁹⁾. Takođe, reaskularizacija, kao izolovana procedura, u odmaklim fazama procesa PVR-LV, sa značajnim uvećanjem zapremine LV, ne dovodi do njenog funkcionalnog oporavka (reverznog remodelovanja). Vanoverschelde i saradnici su pokazali da je vrednost LV-ESVI ≥ 75 mL/m² granica, nakon koje ni uspešna totalna CABG reaskularizacija ne dovodi do funkcionalnog oporavka LV, bez obzira na debljinu njenih zidova. Mortalitet kod ovakvih pacijenata, unutar 10 godina, nakon uspešne revaskularizacije akinetičnih, vijabilnih segmenata komore sa LV-EF = 25%-35%, dostiže 60%-80% i posledica je odmakle ICM⁽³⁷⁰⁾. Shodno prethodnom, veličina, transmuralnost MI i zapremina LV, značajno opredeljuju mogućnost funkcionalnog oporavka miokarda nakon revaskularizacije. U tom smislu, kvalitet inicijalnog zbrinjavanja pacijenata sa ACS (pPCI) ne samo da poboljšava mortalitet i morbiditet, već istovremeno predstavlja i najbolju sekundarnu prevenciju PVR i ICM. Imajući to u vidu, "Stent za život" strategija, postaje i "Stent za mišić" strategija, kod većine pacijenata sa ACS (STEMI)⁽⁵⁷⁾.

VI-6. INTRAOPERATIVNI PARAMETRI

Prosečno trajanje ECC kod SVR operacija u ovoj studiji je iznosilo 142 (75 - 364) minuta, a trajanje ACC 80 (45 - 160) minuta. Spontana restitucija srčane aktivnosti je zabeležena u 57.5% slučajeva. Kod svih pacijenata je rađena kompletna revaskularizacija svih grafitabilnih arterija, pri čemu je 65% pacijenata imalo ≥ 3 distalne anastomoze, što je bilo u skladu sa preoperativnim angiografskim nalazom. Graft LIMA je korišćen kod 42.5% pacijenata, za revaskularizaciju LAD. Hemodinamski značajnu MR (3+ i 4+), imalo je 9 (22.5%) pacijenta uključenih u studiju. Kod 8 od njih je korekcija vršena endoventrikulnim, submitralnim pristupom, tehnikom imbrikacije i/ili apoksimacije papilarnih mišića, uz dopunsku Alfijeri (eng. „edge-to-edge“) plastiku u dva slučaja. Mitralna ring-anuloplastika, transatrijalnim pristupom, bila je neophodna svega kod jednog pacijenta. Geometrijska SVR je rađena kod većine (92.5%) operisanih i to, modifikovanom Dor-ovom tehnikom, sa (82.5%) ili bez (10.0%) endoventrikularnog patch-a. Ako LV trombektomiju (47.5%) i perikardnu adhezioziju (7.5%) posmatramo (uslovno rečeno) kao sastavne komponente SVR strategije, dopunske procedure, u užem smislu, su rađene kod 2 (5%) pacijenta u studiji i to: planirana zamena aortne valvule, odnosno, akcidentalna zamena ushodne aorte (sa reimplantacijom 3 venska grafta) zbog akutne jatrogene disekcije na mestu aortne kleme. Nijedan od intraoperativnih parametara nije imao uticaj na preživljavanje u ovoj studiji.

Trajanje ECC i ACC, u ovoj studiji, ukazuje na nekolicinu bitnih činjenica. Najpre, velika odstupanja od srednjih vrednosti trajanja ECC i ACC ukazuju na to, da se radi o relativno heterogenoj grupi pacijenata. Budući da SVR spada u netransplantacione hirurške metode za lečenje HF (ICM), najveći broj pacijenata koji se podvrgava ovoj vrsti hirurgije, operiše se u planiranom (i.e. elektivnom) režimu⁽¹⁷⁸⁾. U ovoj studiji, 6 (15%) pacijenata je operisano u hitnom (i.e. urgentnom) režimu, najčešće, zbog rapidno progresivnog pogoršanja kliničkog statusa i pored optimalne medikamentozne terapije. Jedan od njih (2.5%) je operisan u teškom kardiogenom šoku, nastalom zbog akutnog MI sa rupturom prednjeg zida LV i defektom MKP. Ovakvi pacijenti su, u hirurško-tehnološkom smislu, izuzetno delikatni, jer zahtevaju ne samo opsežnije i tehnički zahtevnije hirurške postupke, već često i prolongiranu ECC, farmakološku i

elektrofiziološku potporu, što sve utiče na ukupno trajanje ECC i ACC vremena. Generalno gledano, stratifikacija pacijenata (odnosno hirurških procedura) na elektivne i urgentne, koja se koristi u sistemu zdravstvene zaštite RS, ne samo da ne odlikava verno aktuelno preoperativno stanje pacijenata i rizike predstojeće operacije, već, kao takva, predstavlja i potencijalno ozbiljan mediko-legalni problem. U ogromnoj većini zemalja, sa razvijenijim sistemom zdravstvene zaštite, odavno se koristi stratifikacija koja podrazumeva 4 nivoa hitnosti hirurških i medicinskih procedura: planirane (eng. elective), hitne (eng. urgent), nužne (eng. emergnet) i spasavajuće (eng. salvage). Mortalitet za različite stepene hitnosti kardiohirurških operacija se značajno razlikuje i iznosi: 1.8%, 3.0%, 10.0% i 43.6%, respektivno^(371, 372)! Shodno tome, dužina trajanja ECC i ACC u ovoj studiji, može indirektno da ukazuje i na stepen hitnosti i na težinu neposrednog preoperativnog stanja operisanih pacijenata. Statistička analiza, ipak, nije pokazala uticaj ovih parametara na preživljavanje. Pojedinačnom, naknadnom analizom mortaliteta u SVR bazi podataka (**Prilog 1**), kod 4 od 5 umrlih pacijenata, vreme ECC (ali ne i ACC) je bilo duže od prosečnog. U referentnoj STICH-II RCT, prosečna vremena ECC (124 min) i ACC (80 min), kao i procenat urgentno operisanih pacijenata (17%) u CABG+SVR grupi, bili su slični kao i u ovoj studiji⁽³³⁴⁾. Ribeiro i saradnici su, u dva sukcesivna izveštaja svoje RCT, imali prosečno kraća vremena ECC (81 i 77 min) i ACC (59 i 61 min)^(343, 344). Ni jedna od RCT nije ustanovila povezanost ovih parametara sa preživljavanjem^(334, 343, 344, 349). Malobrojne, studije su se posebno bavile urgentnim SVR. Di Donato i saradnici, u studiji koja je imala 9.7% urgentnih SVR pacijenata, nisu utvrdili povezanost ovog parametra sa mortalitetom i preživljavanjem⁽³⁷³⁾. Ista grupa je, kasnije, ciljano ispitivala ishod SVR procedure neposredno (< 30 dana) nakon MI, kod pacijenata sa akutnim pogoršanjem kliničkog statusa. Neposredni i rani rezultati su bili zadovoljavajući, tako da se SVR preporučuje i za urgentne pacijente sa ICM⁽¹⁷⁸⁾. Slične rezultate i zaključke, objavili su Battaloglu i saradnici⁽³⁷⁴⁾. Bolooki i saradnici su, u studiji koja je obuhvatila 157 pacijenata operisanih različitim tehnikama SVR u periodu od 20 godina, registrovali prosečno 47% (9% - 65%) urgentnih operacija, ali ni oni nisu utvrdili značajnu korelaciju urgentnosti i preživljavanja⁽³⁷⁵⁾. Grupa iz Cleveland klinike je, na velikoj seriji od 1183 SVR pacijenata, utvrdila da urgentost operacije značajno utiče na preživljavanje. Ipak, mora

se naglasiti da je kompletna revaskularizacija u njihovoj seriji bila urađena kod svega 47.2% pacijenata⁽³⁵⁹⁾.

U pogledu rešavanja koronarnog statusa, većina vodećih SVR studija zagovara kompletnu revaskularizaciju svih graftabilnih koronarnih arterija. Najveći broj njih, uključujući i ovu studiju, ima ≥ 3 distalne anastomoze po pacijentu^(302, 334, 343, 344, 375-377).

Procenat upotrebe LIMA grafta za revaskularizaciju LAD, u većini RCT se kretao od 80% do 97%^(334, 343, 344), dok se u drugim važnijim studijama ovaj graft upotrebljavao od 8% do 97% slučajeva^(342, 346, 359, 375, 378).

Upotreba LIMA grafta za revaskularizaciju LAD se, zbog kratkoročnih i dugoročnih benefita u pogledu morbiditeta i mortaliteta, u mnogim zemljama smatra indikatorom kvaliteta kardiohirurškog lečenja⁽³⁷⁹⁾. U tom kontekstu, svega 42.7% upotrebljenih LIMA graftova u ovoj studiji, bez obzira na rezultate drugih studija sa sličnom ili manjom incidencom ovog grafta, može se smatrati nedovoljnim procentom. Ako se izuzmu retki objektivni razlozi (e.g. urgentnost operacije, loš protok, jatrogena povreda, ateroskleriza), konceptijski razlozi za neupotrebu LIMA grafta u većem procentu, uglavnom su se odnosili na bojazan od nedovoljnog inicijalnog protoka, naročito kod postojanja velike diskrepance u dijametru recipijentne koronarne arterije i LIMA grafta. Uprkos tome, treba nastojati, kad god je to objektivno moguće, da se upravo ovaj graft koristi za revaskularizaciju LAD, bez obzira na, često, neopravdane razloge njegovog izostavljanja.

Funkcionalna MR se, u patofiziološkom smislu, može smatrati i posledicom i uzrokom PVR, a u prognostičkom smislu, jednim od važnih indikatora njegove težine (**Poglavlje I-5.3.2**). Principi i hirurška tehnika za korekciju funkcionalne MR, koji su korišćeni u ovoj studiji, opisani su detaljno u **Poglavlju IV-3.3.2**. Submitralni, endoventrikularni pristup, za kompletnu ili parcijalnu aproksimaciju papilarnih mišića, sa imbrikacijom interpapilarnog dela posteriornog zida LV, odabran je na osnovu analize rezultata brojnih studija koje su koristile ovu tehniku^(297, 308, 310, 380), a vodeći se Bolling-ovom konstatacijom, da je *“ishemijska MR ventrikularna a ne valvularna bolest”*⁽¹⁴¹⁾.

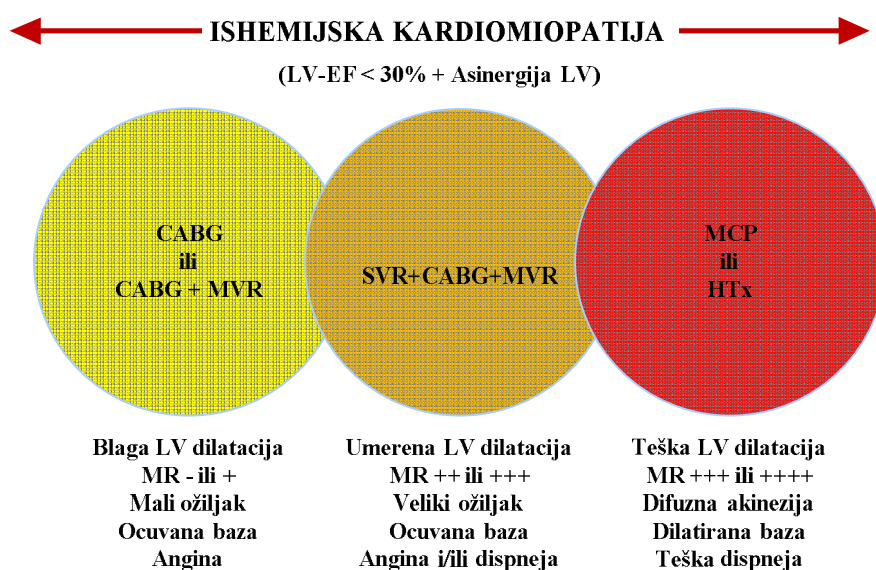
Istorijat i modaliteti SVR operacija opisani su ranije, u **Poglavlju I-5.3.3**, a detaljan opis SVR strategije primenjene u ovoj studiji dat je u **Poglavlju IV-3.3**. Prednost SVR strategije (i.e. geometrijska rekonstrukcija endoventrikularnom patch tehnikom), koja je korišćena u ovoj studiji (92.5% operisanih), u odnosu na druge, a pre svega strategije linearne resekcije sa direktnom suturom (7.5% operisanih), utvrđena je u brojnim

studijama^(164, 381, 382). Tokom višedecenijske evolucije različitih SVR strategija, jedno od pitanja koje je zahtevalo pažljivu analizu, odnosilo se na značaj endoventrikularnog patch materijala u genezi i distribuciji intramiokardnih sila. Kompletno sanirana infarktna zona, zbog trajnog gubitka funkcionalnog, ekscitabilnog i kontraktilnog tkiva, postaje zona elektro-mehaničke asinergije unutar kontinuuma miokardne mase komora. Istanjen zid u zoni saniranog infarkta, izložen je izuzetno velikom stresu, uzrokovanom povećanjem intrakavitarnog pritiska. Napetost u zidu LV je direktno proporcionalna njenom unutrašnjem radijusu, a obrnuto proporcionalna debljini njenog zida (LaPlace). Shodno tome, zidni stres je najveći kod LV sa velikom zapreminom i tankim zidovima. Ovakve komore imaju najveću potrošnju O₂ po jedinici zapremine tkiva, a paradoks se ogleda u tome, što ta potreba kod pacijenata sa IHD, ne može da bude adekvatno podmirena. U uslovima nepovoljne biomehanike (LaPlace), relativna ishemija dilatirane i istanjene LV, dodatno umanjuje njenu kontraktilnost i pumpnu funkciju. Sastavljena predominantno od iregularno raspoređenih kolagenih vlakana, infarktna zona protokom vremena trpi plastičnu deformaciju, koja se patoanatomski prezentuje kao anurizmatska deformacija komorne siluete. U biomehaničkom smislu (po analogiji sa Hill-ovim modelom), infarktna zona se ponaša kao, naknadno umetnuti, serijski elastični element. U tako nastaloj situaciji, energija kontraktilnog elementa (i.e. miokard granične zone i udaljenih zona), prevashodno namenjena sistolnoj funkciji komore, „rasipa“ se na istezanje umetnutog serijskog elastičnog elementa (i.e. infarktna zona) do granica njegovog modula elastičnosti. Biološka supstitucija infarktnog ožiljka, ekscizijom i upotrebom autolognog perikarda ili SVR tehnikom direktne suture sa preklapanjem ožiljnog tkiva bez ekscizije, ima svoje prednosti, koje se najviše ogledaju u smanjenju rizika od intrakavitarnog tromboze i infekcije^(138, 161, 163, 383). U biomehaničkom smislu, biološka supstitucija je manje efikasna od supstitucije sintetskim patch materijalom. Ovaj paradoks se najbolje može razumeti ogledom razvlačenja gume i štapa. Ako su dve osobe povezane gumenom trakom (surogat infarktnog ožiljka ili biološkog supstituenta), da bi jedna od njih aktivno privukla drugu, deo sile koju za to koristi će se, najpre, potrošiti na maksimalno rastezanje gumene trake, a tek nakon toga, na privlačenje druge osobe. Ako su osobe povezane neelastičnim štapom (surogat sintetskog supstituenta), sva primenjena sila će istovremeno biti potošena na privlačenje druge osobe. Na ovaj način se racionalizuje utrošak energije unutar komorne miokardne

mase i smanjuje elektro-mehanička intraventrikularna asinhronija. Trombogenost endoluminalne površine sintetskog patch-a, može se smanjiti oblaganjem autolognim perikardom (**Slika 30**). Cirillo i saradnici su usavršili tehniku linearnog patch-a (i.e. „Kiss“ tehnika), čime se respektuje predominantna orijentacija miokardnih vlakana u zoni rekonstrukcije(**Slika 9**)⁽¹⁸⁸⁾. Gerald Buckberg je, tokom protekle dve decenije, ukazivao na značaj multidisciplinarne, integrativne SVR strategije, koja uvažava složenu interakciju forme i funkcije u fiziološkim i patološkim uslovima. Holističkim pristupom u razmatranju dinamike ICM i HF, on je insistirao na razmevanju međusobne povezanosti koronarne, valvularne i komorne fiziologije i patologije (i.e. „3V“ strategija SVR), kao i na tome, da se proces PVR sagledava kao specifična adaptivna reakcija kardioma, tokom koje, promene zapremine, oblika i orijentacije vlakana LV nisu samo manifestacija, već i mehanizam sukcesivnog slabljenja srčane funkcije. Koncept HVMT Torrent-Guasp-a, zauzima značajno, ako ne i ključno mesto u savremenim SVR strategijama (**Poglavlje I-6**)^(3, 105, 106, 111-113, 230, 276).

VI-7. KLINIČKI STATUS

Pacijenti sa dokumentovanom ICM, koji se podvrgavaju SVR, obično se klinički prezentuju različitim kombinacijama HF i IHD semiologije (Slika 31). U ovoj studiji, svi pacijenti su preoperativno imali NYHA i CCS klasu III ili IV. Iako ovakva konstelacija ukazuje na klinički teške oblike srčane slabosti (NYHA IV kod 27.5%), odnosno angine pectoris (CCS IV kod 60%), navedeni parametri, u statističkoj analizi, nisu imali uticaja na preživljavanje.



Slika 31. - Kontinuum ishemijske kardiomiopatije - karakterstike i modaliteti lečenja. Modifikovano prema referencama^(71, 300).

U SVR organku STICH-II studije, preoperativne NYHA i CCS klase III ili IV bile su prisutne kod 50% studijske populacije⁽³³⁴⁾. U izveštajima Ribeira i saradnika, najveći broj pacijenata u SVR grupi je imao NYHA III i CCS II klasu^(343, 344). Sličan profil se sreće i u studiji Marchenka i saradnika⁽³⁴⁹⁾. NYHA III i IV klasa je imala značajan uticaj na preživljavanje u svim RCT, izuzev STICH-II studije, u kojoj nije rađena ovakva analiza^(334, 343, 344, 349). Marchenko i saradnici su pokazali da pacijenti sa blažom IHD semiologijom (CCS I i II) imaju lošije dugoročno preživljavanje⁽³⁴⁹⁾. U referentnim registrima i većim SVR studijama, preoperativna NYHA III i IV klasa je bila prisutna kod 69% do 85% pacijenata i imala je značajnog uticaja na preživljavanje^(180, 336, 345, 384).

Williams i saradnici su posebno analizirali rezultate SVR operacije kod 78 pacijenata koji su svi preoperativno pripadali NYHA IV (44%) ili III (56%) klasi. Shodno njihovim rezultatima, SVR operacija, u ovim visoko rizičnim grupama, ima bolji ishod od medikamentozne terapije. Zaključak ove studije je, da visoka NYHA klasa ne treba da bude kontraindikacija za SVR procedure⁽³⁸⁵⁾.

U svim sukcesivnim periodima praćenja operisanih pacijenata, tokom ove studije, beleženo je statistički značajno kliničko poboljšanje. Najznačajnije poboljšanje NYHA i CCS statusa, u odnosu na preoperativne vrednosti, registrovano je unutar 6 meseci nakon operacije. Semiologija IHD, koja je bila dominantna pre operacije, tokom perioda praćenja se brže i kompletnije popravljala. Na poslednjem kontrolnom pregledu, svi operisani i preživeli pacijenti su bili u NYHA i CCS klasama I ili II (NYHA I kod 25.7% a CCS I kod 88.6% pacijenata).

Kliničko poboljšanje je registrovano i u većini SVR studija, tokom različitih perioda praćenja. U CABG+SVR ogranku STICH-II studije, NYHA I i II klasa je registrovana kod 85%, a CCS I i II klasa kod 98% pacijenata, na poslednjem postoperativnom pregledu, tokom perioda praćenja⁽³³⁴⁾. U RCT Ribeira i saradnika, kao i Marchenka i saradnika, dve godine nakon operacije, najveći broj pacijenata u SVR grupi je imao NYHA II i CCS I klasu^(343, 344, 349). U referentnim registrima i većim SVR studijama, takođe je registrovano značajno kliničko poboljšanje^(180, 336, 345, 384). U RESTORE grupi, 85% operisanih je na poslednjem kontrolnom pregledu imalo NYHA I ili II klasu⁽³³⁶⁾. U studiji Mickelborough i saradnika, NYHA I ili II klasu je imalo 65% operisanih u periodu praćenja⁽³⁸⁴⁾. Wakasa i saradnici su poredili pre- i postoperativne parametre, uključujući i kliničko poboljšanje, shodno veoma korisnom kalkulatoru rizika, koji su predložili u svojoj studiji nacionalnog SVR registra. Za razliku od pacijenata sa niskim i srednjim rizikom, kod kojih je 80%-90% imalo NYHA I ili II klasu nakon operacije, u grupi sa visokim skorom rizika, ovaj procenat je iznosio svega 60%⁽³⁷⁷⁾. Slične rezultate su imali Williams i saradnici u studiji sa pacijentima visoke preoperativne NYHA klase. Poboljšanje NYHA klase u periodu praćenja je bilo izrazitije kod pacijenata sa preoperativnom NYHA III ili II klasom (82% NYHA I ili II postoperativno), nego kod pacijenata sa NYHA IV klasom (65% NYHA I ili II postoperativno)⁽³⁸⁵⁾.

VI-8. ELEKTROFIZIOLOŠKI STATUS

Elektrofiziološki status kod pacijenata sa ICM može da ukaže različite stadijume i mehanizme mehano-električnog remodelovanja srca⁽³⁸⁶⁾. Značaj elektrofiziološkog statusa se najbolje ogleda u činjenici, da je oko 50% sa PVR i dilatiranom LV, pod rizikom od nastanka iznenadne srčane smrti, uzrokovane (pre svega) malignim ventrikularnim disritmijama⁽³⁸⁷⁾.

Učestalost preoperativnih srčanih disritmija u studijskoj populaciji je bila mala. Najčešća preoperativna disritmija (20% pacijenata) je bila komorna ekstrasistolija (VES). Maligne komorne disritmije (komorna tahikardija - VT, komorna fibrilacija - VF) nisu zabeležene u preoperativnom periodu, niti su podaci o njima postojali u medicinskoj dokumentaciji. Atrijalnu fibrilaciju ili flater (AF) imalo je 10% pacijenata. Od poremećaja provođenja, najčešći je bio blok leve grane Hiss-ovog snopa (12.5%). Elektrofiziološki status nije imao uticaja na preživljavanje pacijenata u ovoj studiji.

Perioperativni elektrofiziološki status nije detaljnije analiziran u SVR-RCT. Incidenca preoperativnih disritmija nije evidentirana u STICH-II studiji, ma da se navode podaci da je neka od elektrofizioloških intervencija bila neophodna kod 35.8% operisanih u CABG+SVR grupi. Najvećem broju pacijenata je implantiran ICD (18.9%), a zatim, antibradikardni (10.3%) i RCT pacemaker (6.6%)⁽³³⁴⁾. Vincent Dor i pojedini istraživački centri koji su participirali u RESORE i TRISVR registrima (San Donato klinika, Milano, Italija), najviše su se bavili elektrofiziološkim rizicima kod SVR kandidata⁽³⁸⁷⁻³⁹⁰⁾. Di Donato i saradnici su utvrdili da je preoperativni aritmogeni potencijal SVR pacijenata u direktnoj proporciji sa komornom zapreminom, pri čemu: $LV-ESVI > 120 \text{ mL/m}^2$ nosi rizik od nastanka spontanih VT/VF; $LV-ESVI > 100 \text{ mL/m}^2$ rizik od inducibilnih VT/VF; a $LV-ESVI < 100 \text{ mL/m}^2$ nije skopčan sa rizikom od nastanka malignih komornih disritmija⁽³⁸⁸⁾. Baravelli i saradnici su, u studiji sa 65 pacijenata podvrgnutih CABG+SVR, utvrdili visoko senzitivnu i specifičnu prediktivnu vrednost preoperativnih vrednosti $LV-ESVI > 102 \text{ mL/m}^2$ i $PSPs > 27 \text{ mmHg}$, u proceni rizika od nastanka iznenadne srčane smrti i malignih komornih disritmija⁽³⁹⁰⁾.

Nakon operacije i u sukcesivnim periodima praćenja, elektrofiziološki status pacijenata u ovoj studiji se popravljao, ali se nije statistički značajno menjao u odnosu na preoperativni, kad su u pitanju poremećaji provodljivosti (AV blok, blok desne i/ili leve

grane Hiss-ovog snopa) i poremećaji nadražljivosti komornog porekla (VES). Poremećaji nadražljivosti pretkomornog porekla (AF) su značajno češće registrovani unutar 6 meseci od operacije, nego u preoperativnom periodu i kasnijim periodima praćenja. Pojava tranzitornih AF neposredno nakon kardiohirurških operacija (incidenca 30% - 50%), je dobro poznata činjenica. Kod pacijenata sa HF i IHD, postoperativna AF, bez adekvatne kontrole frekvencije i ritma, može da dovede do pogoršanja kliničkog i hemodinamskog statusa, a predstavlja i rizik za nastanak ozbiljnih tromboembolijskih komplikacija⁽³⁹¹⁾.

Ključna pitanja i polemike vezana za perioperativni elektrofiziološki status kod SVR pacijenata, odnose se na primarnu i sekundarnu prevenciju malignih komornih disritmija i iznenadne srčane smrti nakon ove operacije. Prema iskustvima TRISVR grupe, pravovremeno indikovana i adekvatno urađena SVR procedura („3V“ strategija), sama po sebi deluje „antiaritmogeno“^(387, 388, 390). Shodno sugestijama Babuty i saradnika, mehano-električno remodelovanje kod SVR kandidata, inicirano je komornom dilatacijom i ishemijom. Korekcijom ovih faktora, smanjuje se disperzitet refrakternosti, a time i uslovi za nastanak disritmija mehanizmom kruženja impulsa (eng. re-entry)⁽³⁸⁶⁾. Dor i saradnici su, u svojim ranijim studijama, insistirali na endokardektomiji i krioablaciji granične zone, u sklopu CEVPP, pripisujući upravo ovim postupcima dobre rezultate u pogledu smanjenja incidence spontanih i inducibilnih VT, a time i iznenadne srčane smrti i malignih komornih disritmija⁽³⁸⁹⁾. O'Neill i saradnici su se, na osnovu rezultata ranih postoperativnih elektrofizioloških studija, u kojima su konstatovali prisustvo inducibilne VT u 42% slučajeva, zalagali za ranu implantaciju ICD, koja je u njihovoj seriji bila urađena kod 50% operisanih pacijenata⁽³⁹²⁾. Di Donato i saradnici smatraju da rane postoperativne (unutar 4 meseca od SVR), agresivne elektrofiziološke studije (4 ekstrastimulacije sa 2 različita mesta na LV) daju lažno pozitivne rezultate u pogledu incidence inducibilnih VT. Poredeći svoje rezultate sa O'Neill-ovim, navode odsustvo inducibilnih VT u 90% slučajeva i incidencu implantacije ICD od svega 5%⁽³⁸⁷⁾. Dobri rezultati, u pogledu niske postoperativne incidence malignih komornih disritmija i iznenadne srčane smrti, u TRISVR registru, postignuti su i bez antiaritmogenih intervencija na kojima je insistirao Dor. Shodno svemu prethodnom, TRISVR grupa smatra da je efikasna SVR procedura, u najvećem broju slučajeva, dovoljna za postoperativnu elektrofiziološku stabilnost. Rizik od malignih komornih aritmija je, po

njima, direktno proporcionalan preoperativnoj i rezidualnoj (postoperativnoj) zapremini LV, te tako i dopunske preventivne procedure (i.e. ICD) treba rezervirati samo za pacijente sa visokim rizikom, koji 4 meseca nakon SVR procedure imaju spontane ili inducibilne VT. Ranije VT se, prema iskustvima ove grupe, uspešno kupiraju medikamentoznom terapijom (amiodaron)^(387, 388, 390).

VI-9. MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA

Medikamentozna terapija u prijemnoj, preoperativnoj medicinskoj dokumentaciji (**Tabela 17**), registrovana je za svakog pacijenta u ovoj studiji, sa intencijom da se napravi komparacija aktuelne prakse i važećih preporuka za tretman pacijenata sa ICM (**Poglavlje I-5.1.**). Dobro je poznat stav, da u je odsustvu kontaindikacija i komplikacija, neophodno striktno pridržavanje kombinacije i doze lekova, testiranih i preporučenih u RCT (**Tabela 5**). U mnogim zdravstvenim sistemima, striktno pridržavanje ovakvih preporuka služi kao (najčešće kompozitni) indikator kvaliteta zdravstvene zaštite⁽³⁹³⁻³⁹⁵⁾!

Neurohumoralni antagonisti, za koje je u RCT nedvosmisleno utvrđeno (klasa I, nivo A) da smanjuju mortalitet i hospitalizacije kod pacijenata sa ICM^(15-17, 34, 55, 87, 88), ordinirani su, pre prijema, u suboptimalnom obimu, i to:

- Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI) - 80%;
- Adrenergički β -blokatori (BB) - 100%;
- Blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) - \emptyset ;
- Antagonisti aldosteronskih receptora (AAR) - 25%.

Kombinacija lekova za koju je u RCT nedvosmisleno utvrđeno (klasa I, nivo A) da smanjuju mortalitet, rekurentni MI, moždani udar i hospitalizacije kod pacijenata koji su imali prethodni ACS (MI)^(55, 87, 88, 396, 397), ordinirani su, pre prijema takođe u suboptimalnom obimu, i to:

- Adrenergički β -blokatori (BB) - 100%;
- Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI) - 80%;
- Antiagregaciona terapija (AAT) - 100%;
- Statini (STAT) - 85%.

Od ostalih lekova, koji se inače koriste u terapiji ICM, a koji, ili nemaju identičan nivo preporuka, ili nisu ispitivani u RCT^(15-17, 34, 55, 87, 88), pre prijema su najčešće ordinirani:

- Nitrati (NT) - 80%;
- Diuretici Henle-ove petlje (DHP) i tijazidni diuretici (TD) - 62.5%;
- Digitalis (DIG) - 15%;
- Antikoagulantna terapija (AKT) - 15%;
- Amiodaron (AM) - 7.5%.

Preoperativna medikamentozna terapija nije imala uticaj na preživljavanje u ovoj studiji. Imajući u vidu činjenicu da su studijsku populaciju činili pacijenti iz različitih sredina i različite komplijantnosti, prijemna medikamentozna terapija se može okarakterisati kao zadovoljavajuća, ali ipak ne i optimalna.

Prethodna konstatacija dobija svoj puni smisao, ako se ima u vidu da su pacijenti u ovoj studiji bili preoperativno lečeni slično (čak i nešto kvalitetnije), nego pacijenti u STICH-II RCT (Tabela 1 u referenci)⁽³³⁴⁾! U drugim SVR-RCT nema podataka o perioperativnoj medikamentoznoj terapiji^(343, 344, 398). Di Donato i saradnici navode incidencu preoperativne medikamentozne terapije u jednoj SVR seriji od 178 pacijenata, koja se ne razlikuje bitno od ove studije⁽³⁰²⁾.

Postoperativno i u sukcesivnim periodima praćenja, medikamentozna terapija u ovoj studiji je vođena je aktuelnim kliničkim statusom svakog pojedinačnog pacijenta, u skladu sa aktuelnim preporukama za tretman IHD i ICM^(15-17, 34, 55, 87, 88, 396, 397). Shodno tome, β -blokator, inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima, aspirin i statin su dobijali svi pacijenti, tokom čitavog perioda praćenja. Ostali lekovi nisu uniformno ordinirani tokom perioda praćenja. Upotreba antagonist aldosteronskih receptora (spironolakton) se značajno povećala neposredno nakon operacije, a zatim i značajno smanjila nakon isteka prve postoperativne godine. Upotreba diuretika Henle-ove petlje i tijazidnih diuretika se značajno redukovala unutar prvih 6 meseci nakon operacije. Postoperativna preskripcija amiodarona je bila značajno veća u odnosu na preoperativnu, da bi se zatim, značajno smanjila unutar 6 meseci. Ovaj lek je do isteka prve postoperativne godine ukinut kod svih pacijenata. Distribucija ostalih, ređe korišćenih lekova (nitrati, digoksin, antagonisti kalcijuma), se uniformno smanjivala i nije se značajno menjala u odnosu na preoperativnu.

Farmakološko remodelovanje neurohumoralnim antagonistima, uz elektromehaničko remodelovanja SVR procedurom, aditivno sinergistički je usmereno ka zaustavljanju ili reverziji nepovoljanog prirodnog toka ICM, koji pacijente izlaže velikom riziku od progresije HF, nastanka novih ACS i iznenadne srčane smrti. Smanjenje mortaliteta i hospitalizacija, uz ublažavanje tegoba i poboljšanje kvaliteta života, potvrđeno je od strane brojnih autora^(100, 104, 383, 399-402). Poznavanje patofiziologije i posledica PVR, od ključnog je značaja za pravilan odabir modaliteta lečenja.

VI-10. MORFOLOŠKI I FUNKCIONALNI PARAMETRI LV

Preoperativni ECHO parametri LV u ovoj studiji, ukazuju na odmakli stadijum PVR, sa umereno do teško sniženom sistolnom funkcijom leve komore (LV-EF: $31.80 \pm 6.35\%$; min. 15 - max. 45%). Uvećanje dimenzija (LV-EDD: 62.40 ± 6.38 mm; min. 52 - max. 78 mm; LV-ESD: 47.68 ± 6.45 mm; min. 35 - max. 64 mm), apsolutnih vrednosti zapremina (LV-EDV: 236.83 ± 56.46 mL; min. 149 - max. 365 mL; LV-ESV: 138.75 ± 40.67 mL; min. 74 - max. 268 mL) i indeksiranih vrednosti zapremina LV (LV-EDVI: 123.59 ± 29.65 mL/m²; min. 70.95 - max. 189.41 mL/m²; LV-ESVI: 72.48 ± 21.50 mL/m²; min. 37.94 - max. 134.00 mL/m²) - govore u prilog umerenog do teškog uvećanja zapremine leve komore, sa promenom oblika u smislu sferičnog remodelovanja (LV-SI: 0.59 ± 0.06 ; min. 0.50 - max. 0.71). Procenat asinergije u obimu LV ($43.75 \pm 7.97\%$; min. 30 - max. 60%), bio je u skladu sa, ranije definisanim, ulaznim kriterijumima. Svi pacijenti u studiji su imali odmakle forme asinergije (akinezija: 50%, diskinezija: 45%), što je bilo u skladu sa nalazom teških poremećaja vijabilnosti u LV-LAD infarktnoj zoni (odsutna: 42.5% ili prisutna u < 50% debljine zida: 57.5%). Skoro polovina pacijenata (45%) je imala prizidni tromb u vrhu LV. Kod svih operisanih pacijenata u ovoj studiji, registrovano je statistički značajno poboljšanje preoperativnih, funkcionalnih i morfoloških ECHO parametara LV, koje se održavalo u svim sukcesivnim periodima praćenja. Na poslednjim kontrolnim pregledima, vredosti ovih parametara su iznosile:

- LV-EF: $48.26 \pm 7.03\%$; min. 30 - max. 62%;
- LV-EDD: 52.63 ± 4.86 mm; min. 46 - max. 64 mm;
- LV-ESD: 38.86 ± 5.29 mm; min. 30 - max. 52 mm;
- LV-EDV: 163.60 ± 32.32 mL; min. 117 - max. 238 mL;
- LV-ESV: 82.31 ± 26.58 mL; min. 42 - max. 155 mL;
- LV-EDVI: 85.65 ± 18.23 mL/m²; min. 58.09 - max. 136.00 mL/m²;
- LV-ESVI: 43.12 ± 14.56 mL/m²; min. 21.90 - max. 88.57 mL/m²;
- LV-SI: 0.48 ± 0.04 ; min. 0.40 - max. 0.56.

Poređenjem svakog od ovih parametara, tokom sukcesivnih perioda praćenja, konstatovano je da, prosečno 6 meseci nakon operacije, dolazi do porasta njihovih vrednosti (odosno pada, za LV-EF), koji je signifikantan jedino za LV-EDD. Dinamika

promena ovih parametara ukazuje na postojanje naknadne, blage, postoperativne redilatacije LV. Pojava ovog fenomena, uprkos optimalnoj terapiji ACE inhibitorima, može se objasniti apoptozom, koje je najverovatnije posledica suboptimalne postoperativne terapije blokatorima aldosterona (spironolakton), za koje je utvrđeno da redukuju ekspresiju gena za transformišući faktor- β i BNP.⁽⁴⁰³⁻⁴⁰⁵⁾ Morfološki i funkcionalni parametri LV nisu uticali na preživljavanje u ovoj studiji.

Adekvatna i pravovremena preoperativna procena morfološkog i funkcionalnog statusa LV zauzima centralno mesto u svim SVR strategijama i predstavlja ključ uspeha ovih operacija. Louis Henry Sullivan (1856. - 1924.), čuveni američki arhitekta, često je citiran kao tvorac floskule: „*Forma uvek prati funkciju.*“⁽⁴⁰⁶⁾ Forma i funkcija u materijalnom svetu predstavljaju dijalektički neodvojive kategorije, čije jedinstvo ukazuje na unutrašnju logiku, harmoniju i efikasnost. Tokom stotina hiljada godina filogeneze, tranzicije iz akvatičnog u terestrijalni način akvizicije kiseonika i razvojem složenih mehanizama adaptacije na uslove biotopa, srce je svojom formom i funkcijom uvek bilo u skladu sa aktuelnim potrebama vrste^(5, 105, 109, 230, 407). Tragajući za univerzalnim obrascima prirode, Randas José Vilela Batista je došao do zaključka da sva srca podležu istoj zakonomernosti u pogledu odnosa mase i dijametra ($M = 4 \times R^3$) i da jedino u tom opsegu mogu da funkcionišu normalno. Dilatirano srce, shodno prethodnom, remeti ovaj obrazac i postepeno gubi sposobnost da adekvatno pumpa krv. Da bi se funkcija takvog srca popravila, neophodno je ili da se poveća njegova masa, ili da se smanji njegov dijametar. Batista je izračunao da je redukcija dijametra LV za 1 cm, ekvivalentna povećanju mase za 1 kg⁽⁴⁰⁸⁾! U kontinuumu PVR (**Poglavlje I-3.**), promena veličine, oblika i orijentacije vlakana, predstavlja strukturnu osnovu za promenu funkcionalnih parametara LV (**Slika 31**). Infarkti koji zahvataju > 25% površine, odnosno > 30% obima LV, a čija je transmuralnost > 50% debljine zida, neminovno urokuju progresivnu dilataciju i slabljenje funkcije LV, bez obzira na prohodnost infarktne arterije^(295, 298, 409). Postinfarktno povećanje LV-EDVI $\geq 20\%$, u odnosu na normalne vrednosti (**Tabela 80**), predstavlja pouzdan znak PVR-LV, a povećanje LV-ESVI $\geq 60 \text{ mL/m}^2$, uvodi pacijenta sa ICM u HF⁽⁴¹⁰⁾.

Tabela 80. - Normalni volumetrijski i funkcionalni parametri LV (ECHO)⁽⁹²⁾.

Parametar	MUŠKARCI				ŽENE			
	Normalno	Blago↑	Umereno↑	Teško↑	Normalno	Blago↑	Umereno↑	Teško↑
LV-EDV	67-155	156-178	179-200	≥ 201	56-104	105-117	118-130	≥ 131
LV-EDVI	35-75	76-86	87-96	≥ 97	35-75	76-86	87-96	≥ 97
LV-ESV	22-58	59-70	71-82	≥ 83	19-49	50-59	60-69	≥ 70
LV-ESVI	12-30	31-36	37-42	≥ 43	12-30	31-36	37-42	≥ 43
LV-EF	≥ 55	45-54	30-44	< 30	≥ 55	45-54	30-44	< 30

Legenda: LV-EDV - volumen LV na kraju dijastole (mL); LV-EDVI - indeks volumena LV na kraju dijastole (mL/m²); LV-SDV - volumen LV na kraju sistole (mL); LV-ESVI - indeks volumena LV na kraju sistole (mL/m²); LV-EF - e젝ciona frakcija LV (%).

Uticaj volumena LV, na prirodni tok bolesti, kao i na uspešnost različitih modaliteta lečenja pacijenata sa ICM, analiziran je u brojnim publikacijama. Buckberg je, u više navrata, ukazivao na značaj praćenja LV-ESVI, navodeći da je ovaj parametar senzitivniji i specifičniji indikator PVR i sistolne disfunkcije LV od LV-EF⁽¹⁰²⁾. White i saradnici su još 1987. godine uočili da pacijenti sa LV-ESVI ≥ 60 mL/m² nakon MI, imaju pet puta veći mortalitet od pacijenata sa manjom LV⁽¹³⁹⁾. Deset godina kasnije, istraživači u GUSTO-I studiji (eng. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries), došli su do zaključka da je vrednost LV-ESVI ≥ 40 mL/m², nezavisni prediktor ranog i kasnog mortaliteta nakon uspešne nehirurške revaskularizacije miokarda⁽⁴¹¹⁾. Yamaguchi i saradnici su, 1998. godine, konstatovali da je preoperativna vrednost LV-ESVI ≥ 110 mL/m² nezavisni prediktor značajnije većeg kasnog mortaliteta (85%) nakon izolovane CABG procedure, u poređenju sa LV manje zapremine (31%)⁽⁴¹²⁾. Braun i saradnici su konstatovali da standardna, izolovana reduktivna mitralna anuloplastika, ne utiče povoljno na tok PVR i preživljavanje pacijenata sa ICM, ako su preoperativne vrednosti LV-EDD ≥ 65 mm⁽⁴¹³⁾. Shodno prethodnom, nije teško zaključiti da PVR i uvećanje LV, ne predstavljaju samo manifestaciju, već i značajan patogenetski mehanizam ICM^(138, 162).

Redukcija zapremine postinfarktno remodelovane LV, predstavlja ugaoni kamen svih SVR strategija. Obim volumne redukcije, odnosno, rezidualni volumen LV nakon SVR, predmeti su mnogih, još uvek aktuelnih debata. Otkako je Vincent Dor, 1998. godine, apelovao da se indikacije za SVR prošire sa diskinetičnih i na akinetične segmente LV, kako bi se proces PVR usporio ili zaustavio u ranijim fazama, problematika obima volumne redukcije postaje sve važnija⁽⁴¹⁴⁾. Sa jedne strane, neophodno je zapreminu LV

dovoljno smanjiti, kako bi se poboljšala sistolna funkcija LV i zaustavilo PVR, a sa druge, treba voditi računa da se zapremina LV ne redukuje previše, kako se ne bi narušila dijastolna funkcija LV^(162, 300, 415).

Kriterijumi efikasnosti volumne redukcije, koji su korišćeni u ovoj i mnogim drugim studijama, definisani su od strane RESTORE i TRISVR istraživača^(72, 170, 180, 300, 336, 416).

Vrednosti postoperativnog, rezidualnog LV-ESVI $< 60 \text{ mL/m}^2$, u studiji Di Donato i saradnika, smatrane su gornjom granicom tolerancije, jer je pokazano da vrednosti veće od ovih, predstavljaju nesavisan prediktor mortaliteta nakon SVR operacija⁽¹⁷⁷⁾. Kao drugi kriterijum efikasnosti volumne redukcije u SVR studijama, korišćen je procenat redukcije preoperativnih vrednosti LV-ESVI. Procentualna redukcija LV-ESVI od minimalno 30%, isključivo na račun ekskluzije nevijabilih, asinergičnih delova LV, smatra se indikatorom adekvatno urađene SVR operacije^(72, 170, 180, 300, 336, 416). Ovi kriterijumi su bili usvojeni od strane hirurškog Komiteta i uvršćeni u protokol STICH-II studije, da bi se tek naknadno ustanovilo da, ni izbliza, nisu respektovani tokom njenog sprovođenja^(147, 417, 418).

Pokušavajući da uspostavi postoperativni balans sistolne i dijastolne funkcije, Vincet Dor je prvi promovisao strategiju „prezervacije dijastolnog volumena“ LV (i.e. LV-EDVI), insercijom improvizovanog, inflatabilnog balona, zapremine 50 - 60 mL/m². Savremeniju varijantu ove strategije predstavlja specijalno dizajnirani TRISVR intraventrikularni balon, čija se zapremina određuje na osnovu nomograma (**Slika 7**)^(176, 178, 181, 182). Šta, zapravo, predstavlja zapremina ovih balona? Da li ona simulira postoperativni LV-EDV ili LV-ESV? Imajući u vidu da je intraoperativna komplijansa srca zaustavljenog u dijastoli manja od normalne, te da LV-EDV kucajućeg srca zavisi od pritiska punjenja (i.e. preload-a), koji ne postoji tokom operacije, logično je da zapremina balona nije surogat *in vivo* LV-EDV, kako se inicijalno pretpostavljalo. Fontan-ov šav, kojim se granična zona približava plasiranom intraventrikularnom balonu, dodatno povećava napetost u zidu LV (i.e. preload). Shodno prethodno navedenim činjenicama i analizom studija koje su koristile ovaj volumetrijski metod, volumen intraventrikularnog balona preciznije korespondira sa *in vivo* LV-ESV. Sa druge strane, rezidualni LV-EDVI isključivo zavisi od obima hirurške redukcije LV, dok rezidualni LV-ESVI ukazuje na efikasnost celokupne SVR strategije („3V“), jer zavisi i od uspešnosti revaskularizacije, kao i od postoperativne funkcije MV⁽¹⁷⁷⁾.

Istraživanja koja bi precizno, kvantitativno utvrdila optimalni rezidualni volumen LV nakon SVR su još uvek sporadična, a u nedostatku bolje opcije, tehnika intraventrikularnog balona sprečava preteranu volumnu redukciju i tako smanjuje rizik od postoperativne dijastolne disfunkcije LV⁽⁴¹⁰⁾.

Cherniavsky i saradnici su formulisali ECHO metodu za preoperativnu procenu optimalnog LV-EDV i permisivne zone komorne resekcije, vodeći se principom očuvanja indeksa udarnog volumena $SVI \geq 40 \text{ mL/m}^2$ ⁽⁴¹⁹⁾.

Marchenko i saradnici su, u svojoj SVR-RCT uspešno primenili prethodna iskustva^(349, 398, 419) insistirajući na preciznoj preoperativnoj proceni funkcije (EFc) kontraktilnih delova miokarda. Na bazi ovog parametra i ciljanog očuvanja indeksa udarnog volumena $SVI = 40 \text{ mL/m}^2$, formulisali su jednačinu za procenu indeksa optimalnog LV-EDV (OEDVI):

$$OEDVI = \frac{40 \text{ mL/m}^2}{EFc}$$

Komparacijom navedene metode, sa iskustvima i preporukama RESTORE i TRISVR (i.e. prezervacija LV-EDVI = 60 mL/m^2)⁽¹⁷⁷⁾, utvrdili su da OEDVI omogućuje bolji balans obima redukcije i rezidualnog volumena LV, sa zadovoljavajućim i stabilnim poboljšanjem sistone i dijastolne funkcije⁽³⁴⁹⁾.

Nakon višedecenijskog iskustva i značajnog doprinosa u oblasti hirurgije ICM, Vincent Dor i saradnici, u novije vreme, bezbednost SVR procedure zasnivaju na teoretskoj proceni „indeksa dijastolnog volumena kontraktilnih delova“ LV (CADVI). Ovaj parametar se izračunava na osnovu rezultata MRI studije sa kasnim Gadolinijumskim nakupljanjem (LGE eng. late Gadolinium enhancement), koristeći sledeću jednačinu:

$$CADVI = EDVI - \frac{EDVI \times \overline{LGE}}{100}$$

gde su:

CADVI - dijastolni volumen kontraktilnih delova miokarda (mL/m^2);

EDVI - end-dijastolni volumen indeks (mL/m^2);

\overline{LGE} - srednja vrednost % ožiljno izmenjenog obima leve komore (MRI studija sa kasnim nakupljanjem Gadoliniuma).

Smatra se da vrednosti $CADVI > 45-50 \text{ mL/m}^2$ garantuju bezbednu SVR, bez opasnosti od ranih (sindrom malog minutnog volumena) ili kasnih (restriktivna kardiomiopatija) posledica preterane redukcije LV-EDV. Dor je, analizirajući rezultate SVR kod pacijenata koji, zbog težine bolesti nisu ispunjavali ulazne kriterijume za STICH-II studiju, apostrofirao važnost CADVI u preoperativnoj proceni. Kratkoročni i dugoročni rezultati operisanih pacijenata sa dramatično lošim standardnim funkcionalnim parametrima ($LV-EDVI = 320 \text{ mL/m}^2$, $LV-ESVI = 289 \text{ mL/m}^2$, $LV-EF = 9\%$, $MR = 2+$, $PAPs = 70 \text{ mmHg}$, NYHA IV), ali i vrednostima $CADVI = 70 \text{ mL/m}^2$, naveli su ga da predloži reviziju indikacija za HTx, kod bolesnika sa ICM⁽⁴²⁰⁾.

Usavršavanjem tehnika akvizicije i naknadne obrade podataka, uz integraciju realnih strukturnih i funkcionalnih parametara LV, dobijenih savremenim vizualizacionim tehnologijama (pre svega MRI), u prediktabilne matematičke modele, omogućena je kvantifikacija, planiranje i virtuelna provera predstojeće SVR operacije⁽⁴²¹⁻⁴²³⁾. Hartyanszky i saradnici su nedavno publikovali rezultate prve serije SVR pacijenata, operisanih korišćenjem CAVE (eng. computer-assisted ventricular engineering) protokola⁽⁴²⁴⁾. Adhyapak i saradnici su objavili seriju preoperativnih kompjuterizovanih analiza i simulacija komorne funkcije, u svim fazama srčanog ciklusa, koristeći Hausdorff-ovu distancu za procenu sinergije, na osnovu kojih je moguće precizno planiranje i optimizacija tehnike SVR^(114, 425-427).

Oblik PVR-LV dobio je svoj puni značaj tek nakon Torrent-Guasp-ove formulacije funkcionalne arhitekture komornog miokarda. Smisao uvećanja i sferičnog (“romanesknog”) remodelovanja, prethodno elipsoidne (“gotske”) LV, nastalo u cilju kompenzatornog očuvanja udarnog i minutnog volumena, uz redistribuciju zidnog stresa, može objasniti fizičkim principima LaPlace-a i Frank-Starling-a^(428, 429). Međutim, tek razumevanjem smisla prostorne orijentacije miokardnih vlakana bazalne i apikalne petlje HVMT, moguće je bilo razumeti precizne mehanizme gubitka komorne sistolne efikasnosti (**Poglavlje I-6.2.**)⁽²⁷¹⁾. Imajući u vidu da je, u normalnim okolnostima, skraćanjem inicijalne dužine sarkomere za 30%, odnosno miokardnog vlakna za svega 15%, moguće postići EF-LV od 60%, evidentno je da se stepen korisnog dejstva komorne kontrakcije povećava specifičnim rasporedom njenih miokardnih vlakana (**Slika 19**), što je grupa iz CalTech instituta elegantno i pokazala na

matematičkom modelu HVMT^(94, 153, 430, 431). Većina SVR studija, uključujući i ovu, promenu oblika LV tokom PVR, procenjivala je na osnovu LV-SI. Kod zdravih, odraslih osoba, normalne vrednosti (2D ECHO) LV-SI iznose 0.34 - 0.46 (34 - 46%). Imajući u vidu da je ovaj parametar bolji za procenu difuzno dilatiranih komora, nego komora sa regionalnom (zona LAD) asinergijom, Di Donato i saradnici su, nedavno, formulisali precizniji parametar - indeks apikalne koničnosti LV (LV-ACI)⁽³⁰⁶⁾, koji bi trebalo da bude sastavni deo svih budućih SVR studija.

Orijentacija vlakana normalne i PVR-LV je, uslovno rečeno, parametar kojeg je (bar za sada) nemoguće kvantifikovati za potrebe SVR operacija, ali je neophodno poznavati ga⁽³³¹⁾. O funkcionalnom značaju normalne orijentacije miokardnih vlakana bilo je reči u prethodnim poglavljima (**Poglavlje I-6.**), koja objašnjavaju koncept HVMT. Kusakari i saradnici su, histološki i imunohistohemijski, pokazali da formiranje postinfarktne ožiljke koincidira sa pravcem pružanja miokardnih vlakana HVMT⁽²⁸⁸⁾. Sosnovik i saradnici su, DT-MRI traktografijom, konstatovali da u zoni MI postoji značajna dezorganizacija miokardnih vlakana, koja prekida kontinuitet HVMT i predstavlja mehanoelektričnu slabu zonu unutar komorne miokardne mase⁽⁴³²⁾. Poznavanje pomenutih činjenica, između ostalog, otvorilo je perspektivu drugačijeg sagledavanja značaja i planiranja hirurške rekonstrukcije periinfarktne zone PVR-LV. U ovoj i ostalim SVR studijama, koje su inkorporirale saznanja o HVMT i MKP^(170, 180, 188, 336, 345, 349), geometrijska endoventrikularna rekonstrukcija podrazumevala je ekskluziju asinergičnih, infarktne zone (uključujući MKP) i reaproksimaciju zdravih zona, uz orijentaciju duge osovine patch-a u skladu sa predominantnim pravcem pružanja subendokardnih vlakana HVMT. Ventrikulotomni rez (iznad patch-a) je zatvaran tako, da se što manje remeti kontinuitet i predominantni pravac pružanja subepikardnih vlakana HVMT. Razvojem *in silico* hirurgije, izvođenje SVR procedura, uz preoperativnu kvantitativnu analizu (DT-MRI traktografija), infarktom narušene, normalne orijentacije miokardnih vlakana, biće znatno jednostavnije i reproducibilnije. Morfološki i funkcionalni parametri pre i nakon SVR operacije, bili su predmet interesovanja mnogih studija. Pretragom PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health) baze podataka, koristeći odgovarajući upitnik (**Prilog 3**), od ukupno 305 izdvojenih radova, odabrano je, inicijalno 90 (**Prolog 3**), a naknadnom evaluacijom, 43 SVR studije (uključujući i ovu), sa ukupno 7389 pacijenata,

analiziranih u periodu od 1989. do 2013. godine, pri čemu je, većina njih (i.e. 32 studije) publikovana u periodu koji se poklapa sa periodom studije kojom se bavi ova disertacija (**Tabela 83, Grafikoni 31 - 37**). Selekcija studija je vršna na bazi njihovog tipa i dizajna, broja operisanih pacijenata i (konačno), na osnovu kompletnosti prikaza rezultata, relevantnih za komparativnu analizu, u skladu sa primarnim ciljevima ove disertacije.

Tabela 83, prikazuje 43 SVR studije odabrane za konačnu analizu. Pacijenti su prosečno praćeni 37 meseci nakon operacije. Od svih morfoloških i funkcionalnih parametara LV, za komparativni prikaz su odabrana dva najznačajnija i najčešće navođena parametra: LV-ESVI i LV-EF. Njihove prosečne vrednosti su registrovane u preoperativnom i postoperativnom periodu i za svaki od njih je navedena prosečna vrednost promene (LV-ESVI - procentualna redukcija; LV-EF - procentualno poboljšanje).

Tabela 83. - Rezultati odabranih SVR studija (Reference u Prilogu 3)

God.	Studija	No	FUP	ESVI Pre.	ESVI Post.	Δ ESVI %	EF Pre.	EF Post.	Δ EF	Mort *.	Preživ. †
2013	Wakasa et al.	323	34	118	75	37%	25%	32%	7%	4.6%	74%
2013	Goh et al.	21	78	61	45	27%	30%	39%	9%	0.0%	86%
2013	D'Mello et al.	59	6	48	33	32%	33%	44%	11%	5.7%	NR
2013	Liu et al.	94	30	77	53	32%	28%	NR	NR	4.3%	55%
2012	Klein et al.	92	47	98	60	39%	25%	36%	11%	9.7%	79%
2012	Chen et al.	194	26	94	46	52%	37%	45%	8%	4.1%	73%
2011	Marchenko et al. RCT	116	31	96	66	31%	32%	39%	7%	3.5%	78%
2011	Dor et al. CEVPP †	117	NR	96	47	52%	33%	44%	11%	3.4%	88%
2011	Isomura et al.	90	NR	123	95	23%	23%	28%	5%	8.8%	73%
2011	Matsui et al.	323	34	113	68	40%	24%	31%	7%	5.0%	73%
2011	Witkowski et al.	79	31	71	45	41%	27%	36%	9%	NR	83%
2011	Skelley et al.	87	22	108	65	40%	23%	32%	9%	4.6%	58%
2010	Di Donato et al. TRISVR	216	38	94	60	37%	28%	34%	6%	5.4%	82%
2010	D'Onoforio et al.	182	72	71	50	30%	34%	40%	6%	4.9%	77%
2010	Pocar et al.	31	44	66	37	44%	31%	39%	8%	0.0%	NR
2010	Kočica KCS	40	22	72	47	35%	31%	46%	15%	7.5%	77%
2009	Jones et al. STICH RCT	454 †	48	83	67	19%	28%	NR	NR	6.0%	68%
2009	Dzemali et al.	120	68	92	56	40%	39%	48%	9%	4.5%	85%
2009	Suma et al.	76	84	123	74	40%	24%	33%	9%	7.9%	68%
2009	Di Donato et al. TRISVR	178	30	88	43	52%	29%	40%	11%	7.9%	60%
2009	Almeida et al.	28	66	67	46	32%	32%	46%	14%	14.3%	82%
2008	Takeda et al.	72	40	111	59	47%	25%	39%	14%	2.8%	71%
2007	Williams et al.	78	NR	99	63	37%	26%	36%	10%	7.7%	78%
2007	Menicanti et al. TRISVR	1161	56	85	51	40%	33%	40%	7%	4.7%	73%
2006	Ribeiro et al. RCT	63	24	118	73	48%	29%	41%	12%	4.7%	96%
2006	Tulner et al.	39	6	109	59	56%	27%	36%	9%	10.3%	87%
2006	Patel et al.	69	17	103	65	37%	26%	36%	10%	7.2%	76%
2006	O'Neill et al.	220	28	120	77	36%	21%	25%	4%	1.0%	80%
2006	Adams et al.	89	NR	92	59	36%	28%	NR	NR	3.4%	82%
2006	Jain et al.	98	23	72	50	31%	24%	28%	4%	8.1%	NR

2005	Ribeiro et al. RCT §	39	24	107	62	42%	30%	46%	16%	2.6%	97%
2005	Yamaguchi et al.	48	60	137	65	47%	22%	33%	11%	6.2%	90%
2004	Mickleborough et al. MLC	285	63	97	65	33%	24%	34%	10%	2.8%	82%
2004	Cirillo et al.	69	21	65	38	42%	32%	44%	12%	4.3%	90%
2004	Di Donato et al. TRISVR †	74	40	69	43	38%	39%	42%	3%	5.4%	73%
2004	Athanasuleas et al. RESTORE	1198	60	80	51	37%	29%	39%	10%	5.3%	69%
2004	Calafiore et al.	22	7	78	49	38%	38%	39%	1%	0.0%	NR
2003	Trehan et al.	129	NR	109	64	42%	30%	47%	17%	2.3%	NR
2002	Tavakoli et al.	95	67	123	79	36%	38%	44%	6%	8.0%	73%
2001	Athanasuleas et al. RESTORE	439	18	109	69	37%	29%	39%	10%	6.6%	89%
2001	Cherniavsky et al.	41	NR	78	47	40%	38%	49%	11%	7.3%	NR
1998	Dor et al. CEVPP	100	18	174	59	66%	23%	39%	16%	12.0%	NR
1989	Mangschau et al.	41	10	107	82	24%	31%	33%	2%	14.6%	NR
Zbirni prikaz (Σ ili prosečne vrednosti)		7389	37	95	58	39%	29%	39%	9%	5.70%	78%

Legenda: Crvena polja - RCT; Plava polja - non-RCT registri; Zelena polje - studijska grupa u disertaciji; pFUP - prosečan period praćenja (eng. follow-up period); RCT - randomizovana kontrolisana studija; NR - nema podataka u referenci.

* Hospitalni mortalitet ili mortalitet unutar 30 dana iz bilo kog razloga (i.e. srčani i nesrčani), zavisno od reference.

‡ Aktuarijalno petogodišnje preživljavanje, odnosno, aktuelno preživljavanje u FUP (ako nije rađena aktuatijalna analiza petogodišnjeg preživljavanja).

§ Prva objavljena RCT koja je poredila CABG i CABG+SVR (očuvana vijabilnost prednjeg zida kod svih pacijenata!!!).

† Broj randomizovanih pacijenata kod kojih je i urađena planirana SVR operacija (ukupno randomizovano 501 u SVR grupi).

£ Pacijenti koji ne ispunjavaju kriterijume za STICH-II studiju.

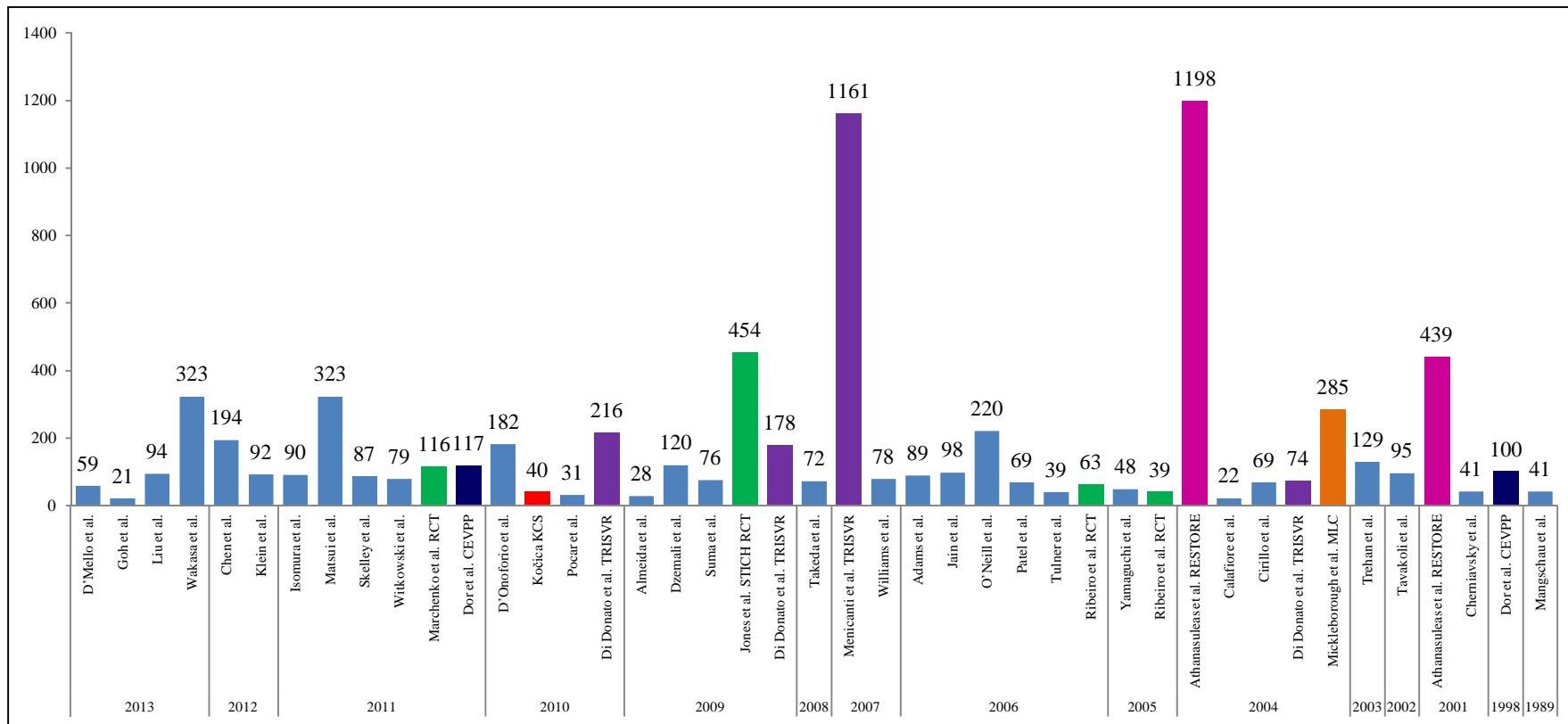
∫ SVR kod pacijenata unutar 30 dana od MI prednjeg zida.

Komparacijom opštih, kao i morfološko-funkcionalnih parametara LV ove studije, sa zbirnim prosekom ostalih SVR studija u Tabeli 83, moguće je izvesti sledeće zaključke:

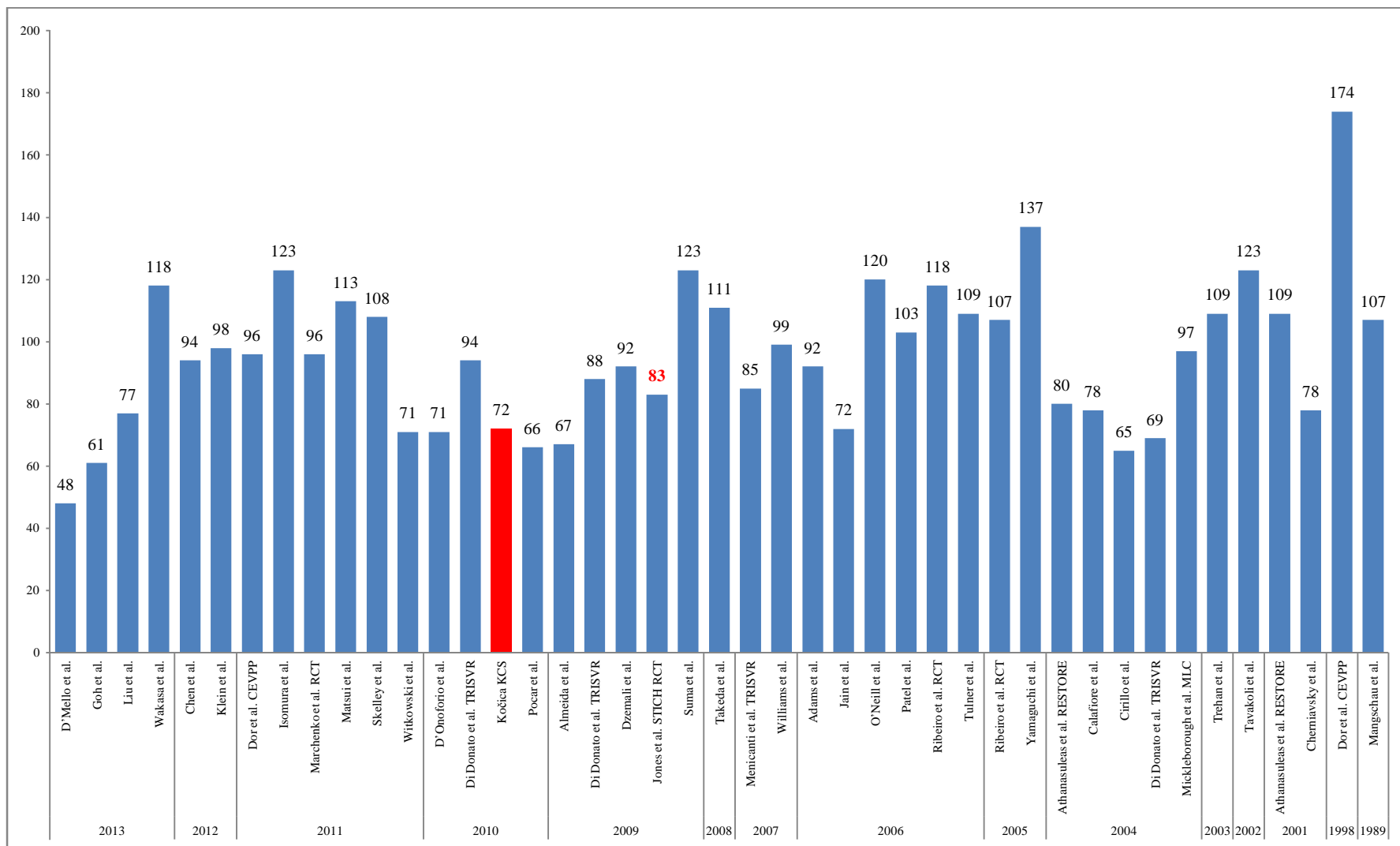
- *Ova studija, po broju pacijenata, spada u manje SVR studije (Grafikon 31).* Međutim, treba naglasiti da se godišnji prosek broja operisanih pacijenata u ovoj studiji, u odnosu na broj stanovnika RS (1.14 / million stanovnika), ne razlikuje značajno (prema podacima STS za period 2002. - 2004.) u odnosu na prosek u SAD (1.25 / million stanovnika)⁽³²⁵⁾. Pored toga, u SAD je ovaj prosek postignut angažovanjem 141 od 567 bolnica, a broj pacijenata ove studije se odnosi na individualnu seriju bolesnika operisanih integrativnom SVR metodom, u jednom od 4 kardiohirurška centra u RS.
- *Prosečno praćenje pacijenata u ovoj studiji (22 meseca) je neznatno kraće od zbirnog proseka (37 meseci) ostalih studija.* Ova razlika se može objasniti asimetričnom distribucijom SVR operacija tokom petogodišnjeg trajanja studije, sa manjim brojem operacija na samom početku i većim brojem operisanih u kasnijim godinama studije. Ovakva, neuniformna distribucija, najverovatnije ukazuje na ascendentnu krivu učenja multidisciplinarnog tima, uključenog u studiju.
- *Preoperativno su pacijenti u drugim SVR studijama bili u proseku teži od pacijenata u ovoj studiji (Grafikon 32).* Ovakav zaključak se može izvesti na osnovu većih preoperativnih prosečnih vrednosti LV-ESVI (95 mL/m² vs. 72 mL/m²) i neznatno manjih prosečnih vrednosti LV-EF (29% vs. 31%) u drugim SVR studijama. Iako su prosečne vrednosti LV-ESVI u svim studijama > 60 mL/m², što je vrednost iznad koje pacijenti sa ICM imaju dominantnu semiologiju HF, zbirni prosek ostalih SVR prelazi 90 mL/m², koja se u post-STICH-II analizama smatra gornjom granicom vrednosti ovog parametra, koja garantuje uspešnost SVR procedure^(179, 300, 331, 420, 433-435).
- *Postoperativno su pacijenti u ovoj studiji imali bolje rezultate od zbirnog proseka ostalih SVR studija (Grafikoni 33 i 35).* Ovakva konstatacija se, najpre, odnosi na značajno manje postoperativne vrednosti LV-ESVI (47 mL/m² vs. 58 mL/m²) i značajno veće vrednosti postoperativne LV-EF (46% vs. 33%) kod pacijenata operisanih u ovoj studiji.

- *Efikasnost SVR rađene u ovoj studiji se nije bitno razlikovala od efikasnosti u ostalim SVR studijama (Grafikoni 33 i 34). Kriterijumi efikasnosti (rezidualni LV-ESVI < 60 mL / m² i procenat redukcije LV-ESVI > 30%) su, u proseku, ispunjeni u svim navedenim studijama.*
- *Do sada sprovedene SVR-RCT, a naročito STICH-II studija, ne mogu se, bez ozbiljne rezerve, prihvatiti kao osnova za SVR preporuke (Grafikoni 31 - 35). Studija Marchenka i saradnika je, po mnogim aspektima, možda najbliža kriterijumu referentnosti, bez obzira na to što je bazirana na iskustvu jedne ustanove, što ima period praćenja od svega 3 godine i relativno mali broj pacijenata (u odnosu na STICH-II)⁽³⁴⁹⁾. Za RCT koja pretenduje da bude osnova za preporuke, nedopustivi su brojni propusti u protokolu i izvođenju studije u svima fazama (videti kasnije). Izostanak podataka o postoperativnim vrednostima LV-EF u zvaničnoj publikaciji studije, kao i saopšten procenat redukcije LV-ESVI od svega 19%, samo delimično ilustruju prethodne tvrdnje⁽³³⁴⁾.*
- *Nerandomizirane, observacione studije RESTORE i TRISVR grupe daju solidu osnovu za realan uvid u kapacitete i dalji razvoj SVR (Grafikoni 31 - 35). Pored toga što objedinjuju iskustva na velikom broju SVR pacijenata, operisanih u eminentnim centarima na više kontinenata, pomenuti registri su bili lideri u kreiranju indikacionih kriterijuma, kao i brojnih tehničkih inovacija, vezanih za SVR strategiju. O kvalitetu SVR strategije ovih registara govore i podaci sumirani u Tabeli 83. Originalna iskustva najvećih SVR registara su bila osnova i za izradu protokola STICH-II studije, ali većina njih je, naknadno, bila zanemarena u pomenutoj, referentnoj RCT. Većina objektivnih kritika STICH-II studije dolazi upravo od vodećih SVR autoriteta iz ovih grupa. Kao glavni nedostatak RESTORE i TRISVR studija, navodi se izostanak kontrolne grupe i randomizacije SVR pacijenata. Imajući u vidu odlične rezultate objavljenih studija, randomizacija bi, kako Teresa Kieser kaže: „...jedan broj pacijenata izložila riziku pogrešnog lečenja⁽²⁹⁹⁾.“*

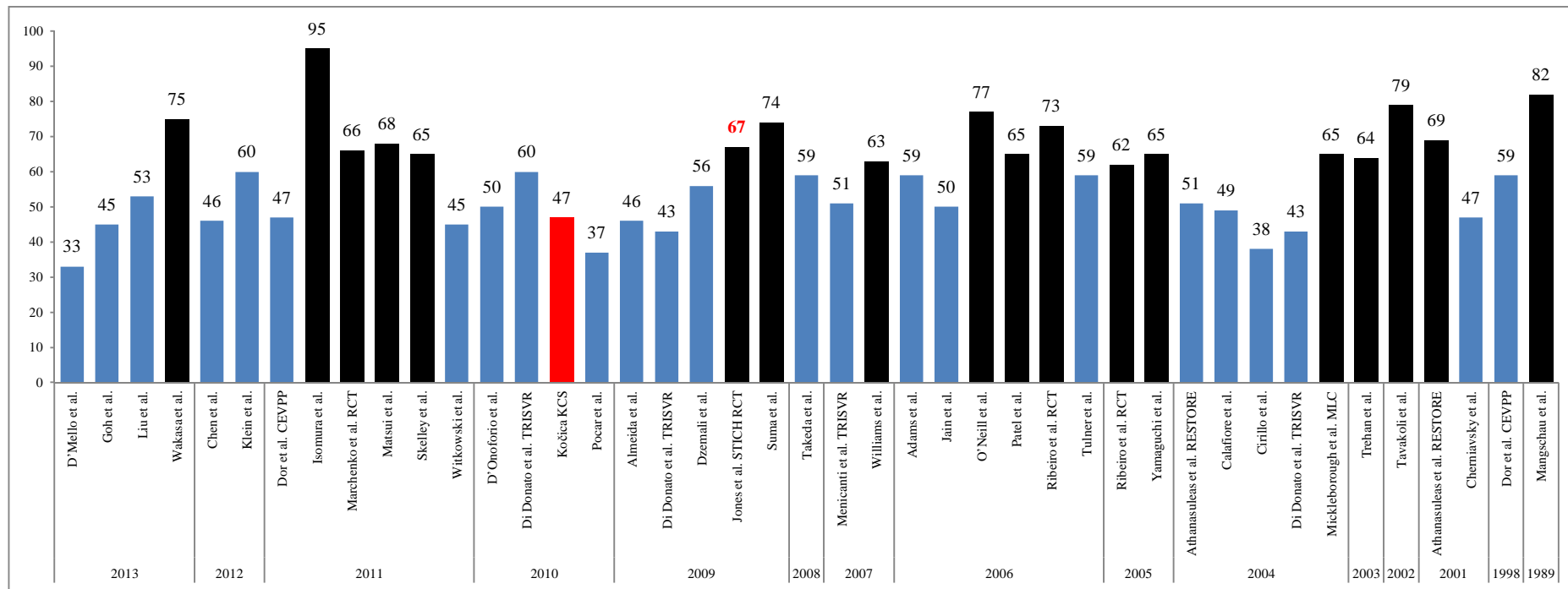
Grafikon 31. - Odabrane SVR studije: Broj uključenih pacijenata - Ukupno: 7389. Prosek: 172. (reference u Prilogu 3).



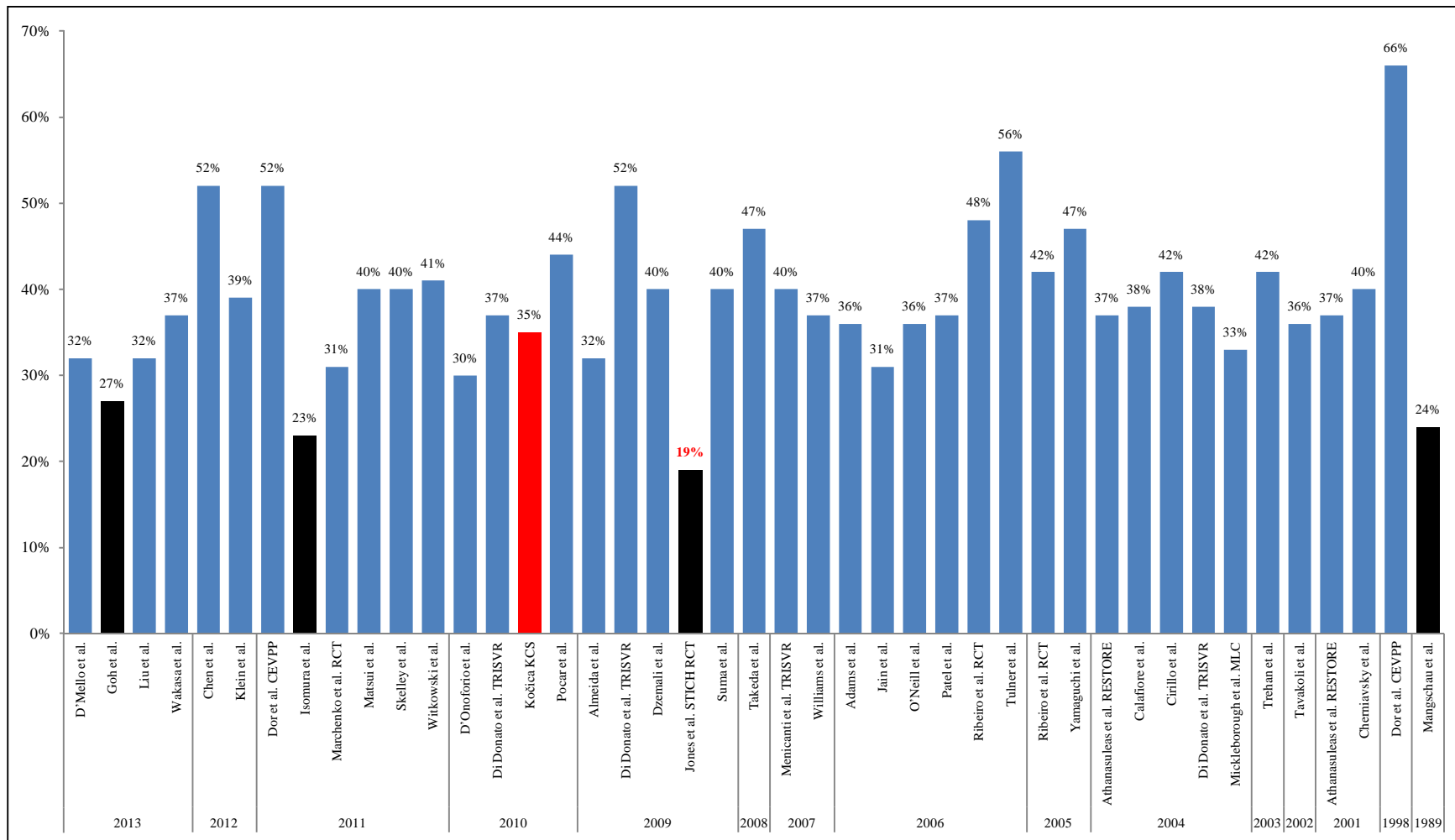
Grafikon 32. - Odabrane SVR studije: Preoperativne vrednosti LV-ESVI - Prosek: 95.3 mL/m² (reference u Prilogu 3).



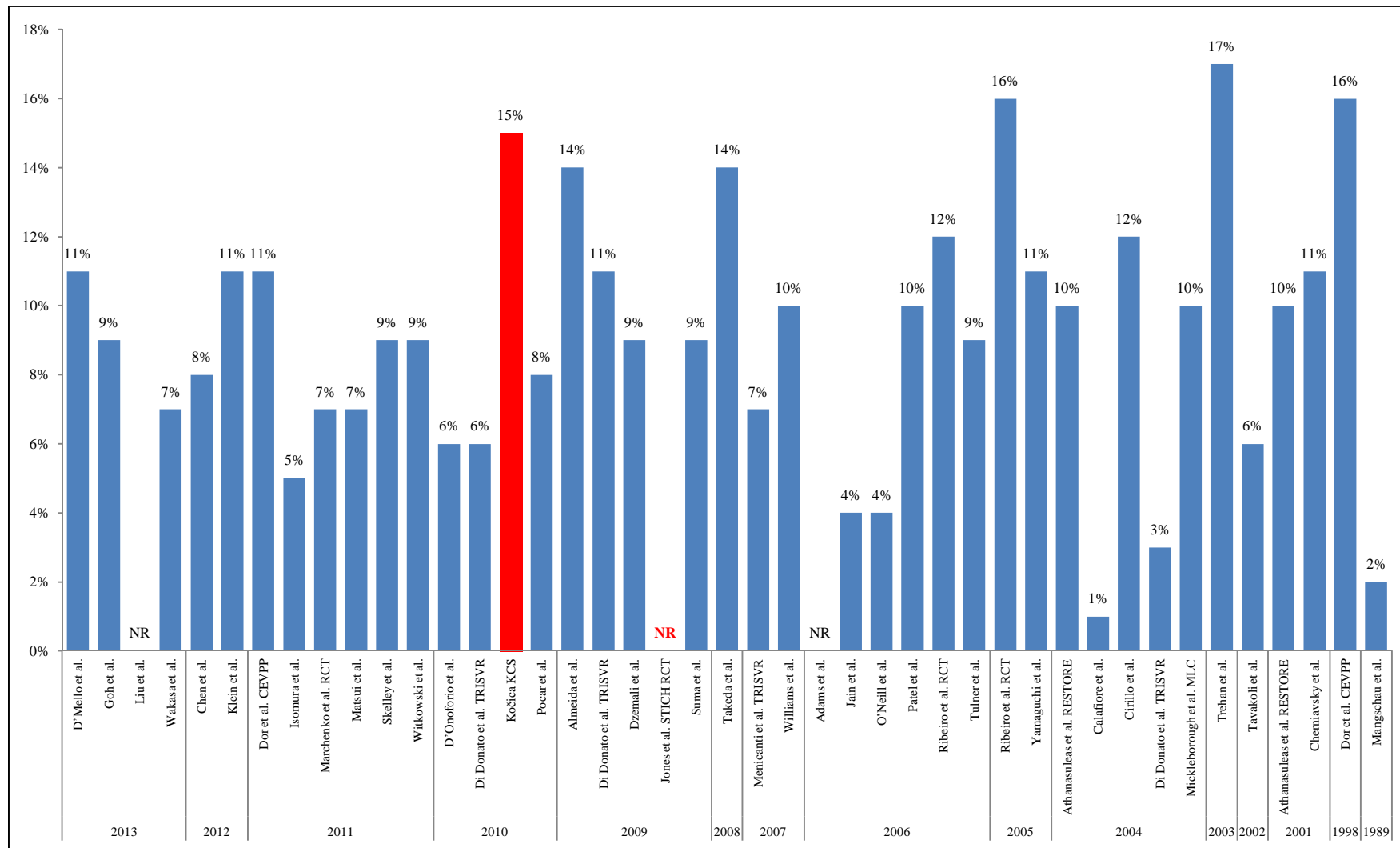
Grafikon 33. - Odabrane SVR studije: Apsolutna redukcija LV-ESVI - Prosek: 58.3 mL/m² (reference u Prilogu 3).



Grafikon 34. - Odabrane SVR studije: Procentualna redukcija LV-ESVI - Prosek: 39% (reference u Prilogu 3).



Grafikon 35. - Odabrane SVR studije: Procentualno poboljšanje LV-EF - Prosek: 9%. (reference u Prilogu 3).



VI-11. FUNKCIONALNI PARAMETRI MV

Hemodinamski značajnu MR imalo je 22.5% pacijenta uključenih u studiju (MR 3+ 20.0%; MR 4+ 2.5%). Nakon hirurške intervencije, došlo je do statistički značajnog poboljšanja funkcije MV, tako da je MR 3+ i 4+ bila odsutna u svim sukcesivnim periodima praćenja. Funkcija MV nije imala uticaja na preživljavanje u ovoj studiji.

Imajući u vidu da je hirurška korekcija funkcionalne MR u ovoj studiji bila indikovana samo kod pacijenata sa umerenom i teškom MR, interesantno je analizirati funkcionalni status 47.5% pacijenata sa preoperativnom blagom MR 2+. Ovaj stepen MR, u sukcesivnim periodima postoperativnog praćenja, imalo je 10.8%, 13.9% i 8.6% pacijenata. Navedeni rezultati perioperativnog funkcionalnog statusa MV ukazuju na nekolicinu činjenica:

- Primenjena „3V“ strategija SVR, uz endoventrikularni, subvalvularni pristup za korekciju značajne funkcionalne MR (koji je primenjen u 89% slučajeva), daje odlične neposredne i stabilne dugoročne rezultate.
- Sama „3V“ strategija SVR popravlja i stabilizuje funkciju MV aparata, čak i kod pacijenata kod kojih nije rađena neposredna intervencija na MV. O tome svedoči činjenica da se broj pacijenata sa MR 2+ značajno smanjio u odnosu na preoperativni, te da je, postoperativno, najveći broj pacijenata imao trivijalnu MR 1+ (89.2%, 86.1% i 91.4% - u sukcesivnim periodima praćenja).
- Dinamika promena broja pacijenata sa MR 1+ i 2+ ukazuje na postojanje blage LV re-dilatacije unutar 6 meseci nakon SVR, koje se ne može uzročno pripisati zaostaloj MR, već najpre (kao što je ranije rečeno), apoptotičkim procesima unutar nedovoljno adaptiranog komornog miokarda operisanih pacijenata⁽⁴⁰³⁻⁴⁰⁵⁾.

U meta-analizi Klein-a i saradnika, identifikovano je svega 10, od 62 analizirane studije, koje su ispitivale uticaj korekcije funkcionalne MR na mortalitet. Sve ove studije pokazale su da procedure na MV, u sklopu SVR, značajno utiču na rani i kasni mortalitet⁽³³³⁾. Umerena i teška MR bila je prisutna kod 18% pacijenata u CABG+SVR ogranku STICH-II studije. Iako prisustvo hemodinamski značajne MR nije uticalo na razlike u primarnom ishodu između dva ogranka ove studije, utvrđeno je da je SVR procedura bolja za pacijente sa ovim stepenom MR⁽³³⁴⁾. Ribeiro i saradnici nisu imali pacijente sa preoperativno umerenom ili teškom MR. Najveći broj pacijenata sa blažim

oblicima MR zabeležen je u CABG+SVR grupi sa nevijabilnim prednjim zidom. U postoperativnom periodu, beleži se pogoršanje funkcije MV u sve tri ispitivane grupe pacijenata, koje je bilo najizrazitije u izolovanoj CABG grupi^(343, 344). Od svih SVR-RCT, značajna MR je bila prediktor preživljavanja jedino u studiji Marchenka i saradnika⁽³⁴⁹⁾.

Problematikom preoperativne funkcionalne MR u sklopu SVR, temeljno su se bavili brojni istraživači, okupljeni u TRISVR i RESTORE grupe. U različitim izveštajima ovih registara, incidenca preoperativne MR se kretala od 18% do 26% i bila je nezavisan prediktor operativnog i ranog mortaliteta^(170, 336, 436, 437). U kontekstu pomenutog funkcionalnog i prognostičkog značaja ishemijske MR, iznenađujuće deluje podatak, da je u studiji Mickelborough i saradnika, kod 283 pacijenata sa odmaklim PVR, podvrgnutih SVR, procedura na mitralnoj valvuli (uglavnom zamena) rađena u svega 2% slučajeva. Još više iznenađuje podatak da je značajna MR, u ranijim periodima ove studije, bila jedna od kontraindikacija za SVR⁽³⁸⁴⁾! Činjenica da sama SVR procedura može da popravi funkciju mitralnog valvularnog aparata u 64% slučajeva (što je potvrđeno i u ovoj studiji), ne odnosi se na pacijente sa globalnom dilatacijom LV ($LV-EDD > 65 \text{ mm}$; $LV-ESVI > 35 \text{ mL/m}^2$) i posledično težim stepenom MR, kod kojih je neophodno primeniti sve tri komponente “3V” SVR strategije^(119, 142, 143, 145-147).

VI-12. FUNKCIONALNI PARAMETRI RV

Preoperativni funkcionalni ECHO parametri RV (PAPs: 40.60 ± 13.61 mmHg, min. 22 - max. 80 mmHg; TAPSE: 15.75 ± 2.51 mm, min. 9 - max. 19 mm) ukazivali su na blago, do umereno, sniženu sistolnu funkciju RV u ovoj studiji.

Nakon SVR operacije, funkcionalni status RV (PAPs i TAPSE) je statistički značajno poboljšan, u odnosu na preoperativni, u svim sukcesivnim periodima, tokom petogodišnjeg praćenja. Funkcionalni parametri RV nisu imali uticaja na preživljavanje u ovoj studiji.

Slično drugim, prethodno analiziranim parametrima, dinamika postoperativnog poboljšanja funkcije RV beleži blagu stagnaciju unutar 6 meseci nakon operacije, što ukazuje na već objašnjenu re-dilataciju LV. Ranije objašnjena strukturna i funkcionalna povezanost LV i RV u sklopu koncepta HVMT (**Poglavlje I-6.**), olakšava razumevanje „prenošenja“ slabosti sa leve, na desnu polovinu srca^(438, 439).

Funkcija RV je dobro poznati prediktor mortaliteta kod pacijenata sa HF, MI i nakon CABG^(440, 441). I pored toga, nijedna od SVR-RCT nije pratila funkcionalni status RV kod operisanih pacijenata^(334, 343, 344, 349)! Ključni istraživači u RESTORE i TRISVR grupama su definisali i kriterijume operabilnosti SVR pacijenata, u kontekstu funkcije RV, prema kojima ove operacije ne treba raditi kod pacijenata sa TAPSE < 10mm i PAPs > 60 mmHg (u odsustvu značajne MR)⁽⁹⁷⁾. TRISVR grupa je kod pacijenata podvrgnutih SVR, konstatovala statistički nesignifikantno smanjenje postoperativnog PAPs u odnosu na preoperativne vrednosti (36 ± 13 mmHg), sa dinamikom sličnom kao u ovoj studiji⁽¹⁸⁰⁾. Patel i saradnici su poredili rezultate SVR kod pacijenata sa pulmonalnom hipertenzijom i bez nje, pokazavši da prisustvo povišenih vrednosti PAPs, iako zaista ukazuje na pacijente u težim stadijumima ICM i ozbiljnijim sistemskim posledicama (a time i očekivano kraćim životnim vekom), ne utiče na rano i kasno preživljavanje. Štaviše, i kod ovih pacijenata SVR dovodi do značajnog hemodinamskog poboljšanja, naročito ako je visok PAPs udružen sa značajnom preoperativnom MR⁽⁴⁴²⁾. Garatti i saradnici su nedavno publikovali rezultate značajne studije sa 324 pacijenata, u kojoj se poredi ishod SVR procedure u kontekstu prisustva ili odsustva disfunkcije RV, definisane vrednostima TAPSE < 16 mm (u ovoj studiji je kriterijum bio TAPSE < 13 mm). Pored toga što su ukazali na korelaciju disfunkcije LV

i RV, utvrdili su da je disfunkcija RV nezavisan prediktor ranog i kasnog mortaliteta, kao i naknadnih hospitalizacija, nakon SVR procedure⁽⁴⁴³⁾. Iz prethodno navedenih činjenica, kao i na osnovu kliničkog iskustva, funkcija RV predstavlja veoma delikatan problem u kardiohirurgiji, pa tako i kod SVR pacijenata. U eri MCP i HTx, procena funkcije RV dobija svoj puni značaj, jer je upravo loša funkcija RV veoma česta kontraindikacija za MCP kod pacijenata u odmaklim stadijumima ICM^(23, 26). U iščekivanju rutinske primene senzitivnijih parametara, bar za potrebe SVR, PAPs i TAPSE su bili korisni indikatori RV funkcije u ovoj studiji.

VI-13. ISHODI SVR PROCEDURE

Od komplikacija nakon SVR procedure u ovoj studiji, najčešće su se javljale: prolongirana (> 24 h) mehanička ventilacija (35.0%), elektrofiziološka nestabilnost (25.0%) i hemodinamska nestabilnost (22.5%). Ostale komplikacije su bile znatno ređe. Od svih registrovanih komplikacija, uticaj na preživljavanje su imale: MI, dijaliza i MOSF. U odvojenoj multivarijantnoj analizi preoperativnih i postoperativnih parametara, kao nezavisni prediktori preživljavanja su se izdvojili jedino: MI i dijaliza. Imajući u vidu da se, kod jednog pacijenta, može javiti više komplikacija, ne čudi podatak da su na preživljavanje imale uticaja komplikacije koje su se javljale u relativno malom procentu.

U SVR-RCT nije bilo izveštaja o postoperativnim komplikacijama, izuzev u ranijoj od dve RCT Ribeira i saradnika, gde se saopštava incidenca postoperativne hemodinamske nestabilnosti sa inotropnom potporom kod 48% SVR pacijenata⁽³⁴³⁾. Mickelborough i saradnici su, u SVR studiji sa 285 pacijenata, registrovali postoperativnu hemodinamsku nestabilnost u 50% slučajeva. Od ostalih postoperativnih komplikacija, navode: krvarenje (3%), MI (1.8%), infekcija (1%) i cerebrovaskularne komplikacije (1%)⁽³⁸⁴⁾. U izveštajima RESTORE grupe, navode se podaci o hemodinamskoj nestabilnosti, koja je iziskivala MCP i to: IABP (8.2%), ECMO (0.3%) i LVAD (0.7%)^(336, 416). U meta-analizi koja je obuhvatila 18 non-RCT sa 2617 pacijenata, Parolari i saradnici su analizirali rane rezultate SVR rađenih linearnom i geometrijskom rekonstruktivnom tehnikom. Komplikacije (MI, cerebrovaskularni isult, bubrežna insuficijencija, krvarenje, hemodinamska nestabilnost) su bile češće u linearnoj grupi, ali razlika u odnosu na grupu sa geometrijskom rekonstrukcijom nije bila statistički značajna⁽⁴⁴⁴⁾.

Prosečno trajanje hospitalizacije u ovoj studiji iznosilo je 29.7 ± 26.4 dana (min. 5 - max. 130). Pacijenti su, u proseku, kraće boravili u bolnici nakon (14.2 ± 17.3 dana; min. 1 - max. 90), nego pre hirurške intervencije (15.5 ± 18.2 dana; min. 0 - max. 115). Prosečno vreme boravka pacijenata u jedinici intenzivne nege iznosilo je 3.5 ± 4.9 dana (min. 1 - max. 30). Veliki opseg varijabilnosti ukupnog trajanja hospitalizacije i boravka u jedinici intenzivne nege, može se objasniti preoperativno teškim kliničkim statusom i ozbiljnim perioperativnim komplikacijama, kod relativno malog broja pacijenata.

Prosečno trajanje hospitalizacije i boravak u jedinici intenzivne nege, služe (uz ostale) kao pokazatelji kvaliteta u sistemu zdravstvene zaštite RS. Najdetaljnija analiza navedenih parametara, u SVR literaturi, objavljena u sklopu zasebne studije Mark-a i saradnika o kvalitetu života i troškovima lečenja SAD pacijenata uključenih u STICH-II studiju. Prosečno trajanje hospitalizacije, u CABG+SVR grupi navedene studije, iznosilo je 16.8 ± 12.3 dana, a boravka u jedinici intenzivne nege 9.9 ± 10.6 dana. Ukupni troškovi lečenja ove grupe pacijenata iznosili su 70717 ± 51367 \$ (sa hirurškim honorarom od 6515 ± 2463 \$)⁽⁴⁴⁵⁾.

Ukupni mortalitet u ovoj studiji je iznosio 12.5%. Imajući u vidu da nije bilo operativnog mortaliteta, u strukturi ukupnog mortaliteta učestvovali su: intrahospitalni mortalitet sa 7.5%, rani mortalitet sa 2.5% i kasni mortalitet sa 2.5%. Srčani uzoci mortaliteta su bili prisutni kod 7.5% (5% intrahospitalno zbog kardiogenog šoka, 2.5% u kasnom periodu praćenja zbog novog STEMI), a nesrčani kod 5% pacijenata (2.5% intrahospitalno zbog sepse i MOSF, 2.5% u ranom periodu praćenja zbog pneumonije).

Ukupni morbiditet u ovoj studiji, definisan naknadnim hospitalizacijama zbog srčanih ili nesrčanih razloga, iznosio je 33.1%. Naknadno je, zbog srčanih razloga, hospitalizovano ukupno 8.1% pacijenata, i to: u ranom periodu praćenja 5.4% (zbog prolazne srčane slabosti), a u kasnom periodu praćenja 2.7% (zbog hipertenzivne krize). Najviše pacijenata, 25%, je naknadno hospitalizovano zbog nesrčanih razloga, i to: u ranom periodu praćenja njih 15%, a u kasnom 10%. Najčešći razlozi naknadnih nesrčanih hospitalizacija su bili: gastrointestinalna oboljenja i pneumonije.

Količnik mortaliteta (MoR), kao jedan od pokazatelja kvaliteta pružanja kardiohirurške zdravstvene zaštite, prvi put je izračunat i prikazan u ovoj SVR studiji. Ovaj količnik predstavlja odnos registrovanog (realnog) i očekivanog (procenjenog) mortaliteta⁽³¹⁹⁾.

Preoperativna procena očekivanog mortaliteta, dobijena je logističkim Euro Score i Parsonnet kalkulatorima rizika. Prosečne vrednosti logističkog Euro Score rizika od operativnog mortaliteta su iznosile $22.6 \pm 22.3\%$ (min. 3.7 - max. 97.8%), a Parsonnet Score rizika od mortaliteta unutar 30 dana od operacije $17.5 \pm 12.5\%$ (min. 3.7 - max. 59.5%). Visoke vrednosti i veliki opseg varijabilnosti očekivanih vrednosti preoperativnog rizika, mogu se (pored toga što se inače radi o teškim pacijentima) objasniti činjenicom, da je kod 12.5% pacijenata postojalo kritično teško preoperativno stanje, a kod 2.5% je operacija urađena u sklopu reanimacionog postupka. Vrednosti

MoR < 1, ukazuju na dobar kvalitet pružene zdravstvene zaštite. Dobijeni količnici operativnog (0.0%) i intrahospitalnog mortaliteta (0.4%), u ovoj studiji, ukazuju na visok kvalitet pružene kardiohirurške zdravstvene zaštite, za pacijente operisane SVR metodom.

Verovatnoća ukupnog preživljavanja (Kaplan-Meier), tokom petogodišnjeg perioda praćenja, za pacijente operisane SVR metodom je iznosila: 95.0% (intrahospitalno); 90.0% (prva i druga godina) i 77.1% (treća, četvrta i peta godina).

Verovatnoća preživljavanja bez naknadnih hospitalizacija zbog srčanih razloga (Kaplan-Meier), je iznosila: 94.6% (intrahospitalno); 89.2% (prva i druga godina) i 74.3% (treća, četvrta i peta godina).

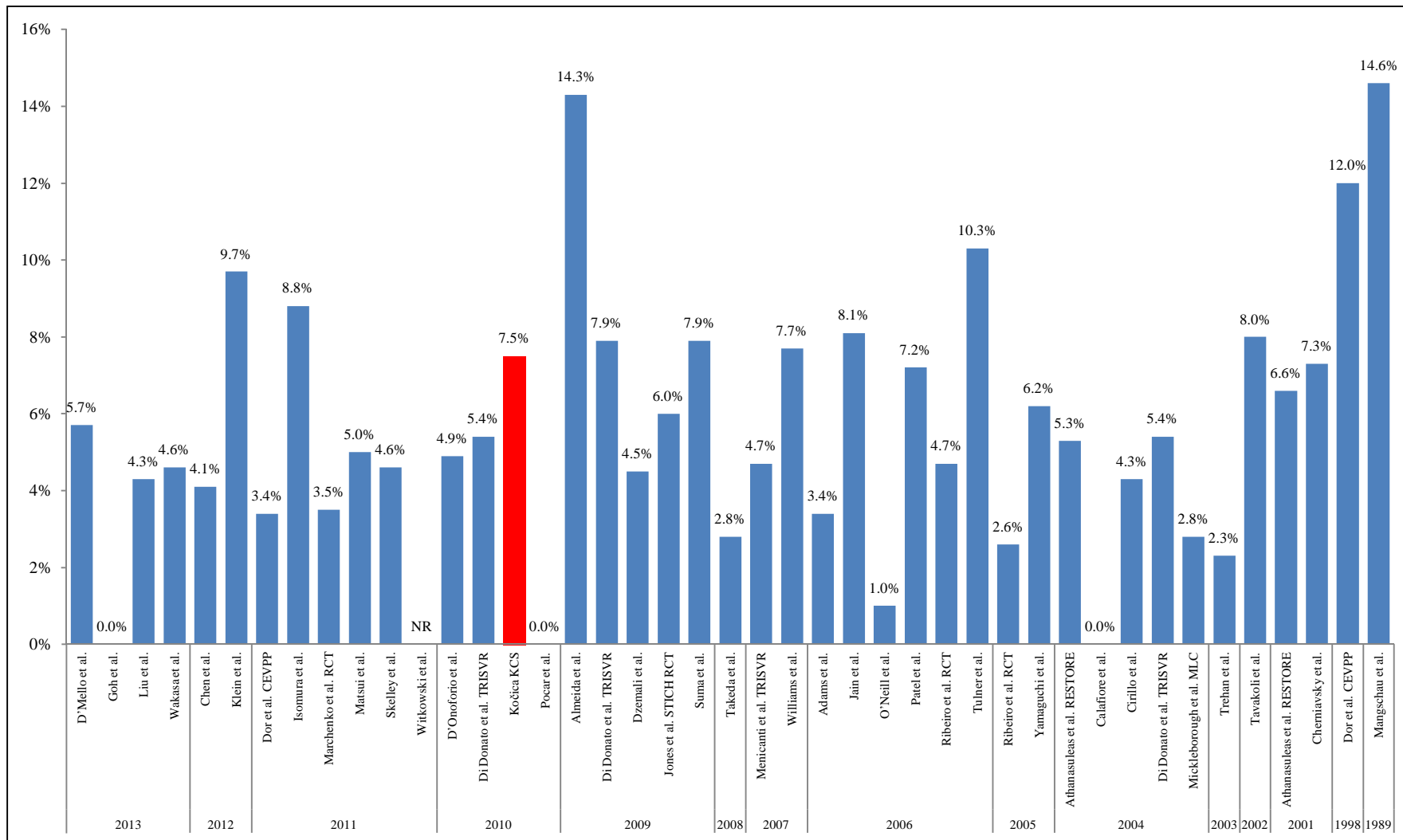
Komparacijom hospitalnog mortaliteta i preživljavanja u ovoj studiji, sa zbirnim prosekom ostalih SVR studija u Tabeli 83, moguće je izvesti sledeće zaključke:

- *Hospitalni mortalitet u ovoj studiji (7.5%) je neznatno veći od zbirnog proseka (5.7%) ostalih SVR studija (Grafikon 36).* Raspon hospitalnog mortaliteta u analiziranim SVR studijama je veoma veliki i kreće se od 0.0% do 14.6%. U studijama sa > 200 operisanih pacijenata, raspon operativnog mortaliteta je bio 2.8% - 6.6%. U 3 od 4 SVR studije sa operativnim mortalitetom > 10%, broj operisanih pacijenata je bio manji od 50, a u najvećoj od studija sa visokim operativnim mortalitetom, operisano je 100 pacijenata. Već na prvi pogled uočava se dobro poznata zakonomernost odnosa broja operacija i ishoda (eng. volume-outcome)⁽⁴⁴⁶⁾. RESTORE i TRISVR registri imaju najbolji odnos operativnog volumena i ishoda. Kriterijum hirurške kompetentnosti u STICH-II studiji, podrazumevao je: "... dokaz o konzistentnom postoperativnom smanjenju LV volumena kod 5 uzastopno opisanih pacijenata koji su preživeli SVR operaciju⁽⁴²⁰⁾." Regionalna analiza unutar ove studije (Slika 4 u reference), pokazala je da su se SVR procedure bolje radile u Kanadi i zapadnoj Evropi, nego u SAD i istočnoj Evropi, a najmanje efikasno u ostalim regionima (bez Japana, čiji centri nisu bili uključeni u STICH studiju)⁽³³⁴⁾. Uvođenjem MoR u analizu, ova studija je pokazala da apsolutna incidenca registrovanog mortaliteta dobija svoj puni smisao tek u konstelaciji sa očekivanim mortalitetom, odnosno precizno iskalkuisanim preoperativnim rizicima. U tom kontekstu, MoR bi trebalo da bude sastavni deo svih SVR studija. Za očekivati je, takođe, da u

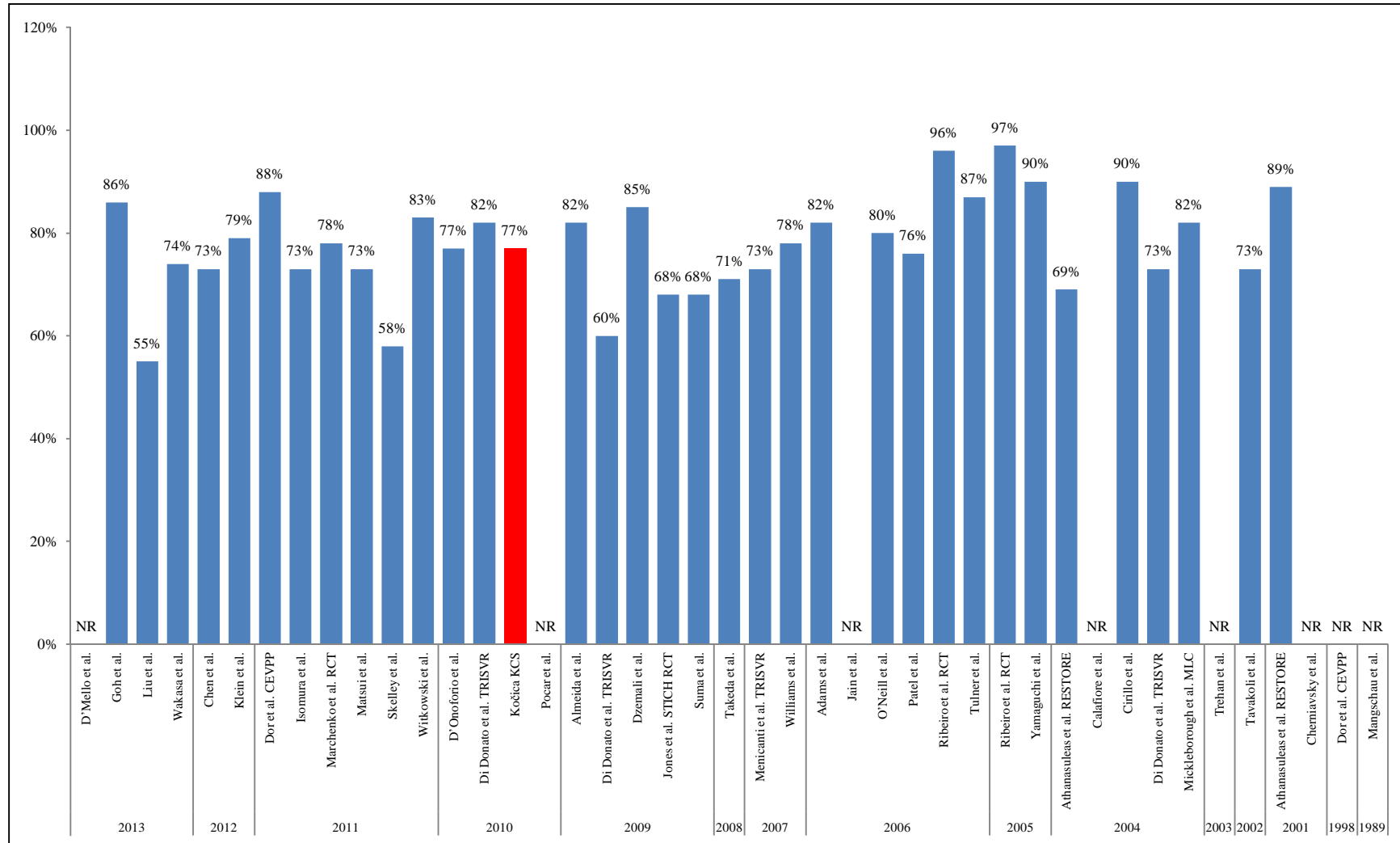
budućnosti, akumulacija iskustava u svim fazama lečenja i preciznija selekcija pacijenata (uključivanjem savremenijih dijagnostičkih tehnologija u algoritam preoperativne evaluacije), dodatno poboljša mortalitetnu statistiku i ostale rezultate SVR operacija, započelih ovom studijom.

- *Aktuarijalno petogodišnje preživljavanje u ovoj studiji (77%) se ne razlikuje od zbirnog proseka (78%) ostalih SVR studija (Grafikon 37).* U meta-analizi 62 studije Klein-a i saradnika, kumulativno petogodišnje preživljavanje nakon SVR je iznosilo 71.5%⁽³³³⁾. Generalno posmatrano, preživljavanje u svima analiziranim SVR studijama (uključujući i ovu), može se smatrati zadovoljavajućim, imajući u vidu prirodu oboljenja i petogodišnje preživljavanje neoperisanih pacijenata, koje varira u osegu 12% - 47%⁽³³³⁾. Di Donato i Menicanti su poredili desetogodišnje preživljavanje pacijenata sa NYHA III i IV klasom, nakon različitih modaliteta lečenja i konstatovali da su rezultati SVR, nakon 5 i 10 godina superiorniji u odnosu na druge intervencije (medikamentozni tretman, izolovana mitralna reduktivna anuloplastika, transplantacija)⁽¹⁵⁵⁾.
- *Geometrijska SVR je efikasna i bezbedna operacija za korekciju PVR-LV, koja (u dobro postavljanim indikacijama) predstavlja pouzdanu privremenu („bridge to transplant“) ili trajnu („destination therapy“) alternativu transplantacionoj hirurgiji (Tabela 83, Grafikoni 31-37, Prilog 3).* U novije vreme, za pacijente sa teškom ICM i NYHA IV klasom, preporučuje se inicijalna implantacija MCS-LVAD u periodu od 120 dana (radi rasterećenja LV, tj. do potpunog prestanka kolagenazne aktivnosti u infarktnoj zoni), da bi se, istekom ovog perioda, delimično oporavljena LV konačno zbrinula (sada bezbednijom) SVR procedurom⁽⁷²⁾. Imajući u vidu potencijalne opasnosti (pre svega, tromboza i infekcija) koje dugotrajna LVAD terapija nosi sa sobom, kao i uvek prisutnu diskrepancu recipijentnih potreba i donorske raspoloživosti, za očekivati je da ova, nova strategija upotrebe LVAD („bridge to SVR“), u bliskoj budućnosti, bude uvršćena u standardnu paletu netransplantacionih hirurških metoda za tretman teških ICM.

Grafikon 36. - Odabrane SVR studije: Hospitalni (30 dana) mortalitet - Prosek: 5.7%. (reference u Prilogu 3).



Grafikon 37. - Odabrane SVR studije: Aktuarijalno preživljavanje - Prosek: 78%. (reference u Prilogu 3).



VI-14. PREDIKTORI PREŽIVLJAVANJA NAKON SVR PROCEDURE

Činjenica, da je ukupan broj pacijenata u studiji relativno mali, te da je u periodu petogodišnjeg praćenja umrlo svega 2 (5%) pacijenta, predstavlja statistički nepovoljno okruženje za analize preživljavanja. Sa druge strane, mali broj umrlih u ranom i kasnom periodu petogodišnjeg praćenja, predstavlja medicinski povoljnu činjenicu.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom (Cox) svih posmatranih preoperativnih i postoperativnih parametara, kao faktori koji su imali uticaja na preživljavanje u ovoj studiji, izdvojili su se:

Od preoperativnih parametara:

- Hronična bolest bubrega;
- NSTEMI unutar 90 dana;
- LAD-NSTEMI;
- Ukupan broj NSTEMI;

Od postoperativnih parametara:

- MI u ICU;
- Dijaliza u ICU i
- MOFS u ICU.

Naknadnom, multivarijantnom logističkom regresionom analizom (Cox) svih predthodno izdvojenih faktora, nijedan od njih se nije izdvojio kao značajan, nezavisan prediktor preživljavanja.

U odvojenoj multivarijantnoj analizi izdvojenih preoperativnih, a zatim i postoperativnih parametara, kao jedini nezavisni prediktori preživljavanja u ovoj studiji, izdvojili su se:

- MI u ICU i
- dijaliza u ICU.

Zasebnom logističkom regresionom analizom (uni- i multivarijantnom), utvrđeno je da nijedan od preoperativnih ECHO parametara nije bio statistički značajan za predikciju preživljavanja, pa ni oni koji se smatraju pokazateljima efikasnosti SVR (rezidualni LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$; redukcija LV-ESVI $\geq 30\%$).

U izostanku statistički značajnog uticaja ECHO pokazatelja efikasnosti komorne restorativne hirurgije (rezidualni LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$; redukcija LV-ESVI $\geq 30\%$) u

Cox-ovoj (uni- i multivarijantnoj) regresionoj analizi, njihova validnost u prognozi preživljavanja, analizirana je uz pomoć ROC krive, uz izračunavanje AUC. Postizanje oba ECHO kriterijuma efikasnosti SVR (rezidualni LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$ + redukcija LV-ESVI $\geq 30\%$) predstavlja najvalidniji, ali ne i prediktivni parametar, u prognozi preživljavanja. Analizom svakog od ovih kriterijuma ponaosob, veću senzitivnost i specifičnost, imalo je postizanje redukcije LV-ESVI $\geq 30\%$, nego postizanje rezidualnog LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$.

Od svih SVR-RCT, analiza prediktora preživljavanja je rađena jedino u studiji Marchenka i saradnika. Preoperativna NYHA IV klasa i MR 3 ili 4+ su imali najveći uticaj na trogodišnje preživljavanje. Od ostalih faktora (po opadajućem nivou značajnosti), na preživljavanje su uticali: bubrežna slabost ($\text{Cr} > 120 \mu\text{mol/L}$), negativan ECHO stres test, PAPs $> 50 \text{ mmHg}$, LV-EF $< 25\%$ i CCS klasa I ili II⁽³⁴⁹⁾. U meta-analizi 62 SVR studije Klein-a i saradnika, osim procedura na MV i CABG, nijedan klinički ili hemodinamski parametar nije uticao na rani i kasni mortalitet. U komentaru ove studije, autori su posebno ukazali na prediktivnu slabost standardnih ECHO volumetrijskih parametara LV, LV-EF, urasta, pola i vremenskog intervala od poslednjeg MI, sugerišući da stratifikacija rizika za preživljavanje mora, u budućnosti, da se obogati parametrima koji procenjuju funkcionalni kapacitet udaljenih, neinfarciranih zona miokarda. Kontrastni MRI (Gadolinijum) i 3D-ECHO sa WMSI, se navode kao dijagnostičke vizualizacione tehnike, koje bi trebalo da budu sastavni deo savremene preoperativne SVR studije⁽³³³⁾. U izveštaju RESTORE grupe, na petogodišnje preživljavanje su uticali: LV-EF $\leq 30\%$, LV-ESVI $\geq 80 \text{ mL/m}^2$, NYHA III-IV i starost ≥ 75 godina⁽³³⁶⁾. U ranijoj studiji iste grupe, nezavisni prediktori petogodišnjeg preživljavanja su bili: preoperativna NYHA klasa i postoperativna LV-EF⁽³⁷³⁾. Garatti i saradnici su, u TRISVR populaciji od 324 pacijenata sa preoperativnom ECHO procenom LV i RV funkcije, utvrdili da potencijal nezavisnih prediktora preživljavanja imaju: preoperativna difunkcija RV i NYHA $> \text{II}$ ⁽⁴⁴³⁾. U studiji Mickelborough i saradnika, prediktori loših petogodišnjih rezultata su bili: LV-EF $< 20\%$, NYHA III-IV, preoperativna tahikardija i hipertenzija⁽³⁸⁴⁾. Wakasa i saradnici su, koristeći desetogodišnje podatke japanskog nacionalnog SVR registra, u kojem je participiralo 11 centara, predložili kalkulator SVR mortalitetnog rizika, baziran na 4 nezavisna prediktivna faktora, koja su izdvojila u Cox-ovom proporcionalnom modelu,

a to su: starost, INTERMACS klasa, LV-EF i MR. Pacijenti su, na osnovu preoperativnih vrednosti ovih parametara, stratifikovani u grupe sa malim (0 - 4), srednjim (5 - 6) i visokim rizikom (7 - 12 bodova). Trogodišnje preživljavanje pojedinih rizičnih grupa se statistički značajno razlikovalo⁽³⁷⁷⁾.

Heterogenost prediktora preživljavanja odlikava i heterogenost samih studija. Svaka od pomenutih SVR studija, navodi bar jedan, a najčešće više limitirajućih faktora, koji su umanjivali potenciju statističkih analiza (e.g. mali broj pacijenata sa obeležjem posmatranja, nedovoljno trajanje studije, nekompletnost podataka, itd.). Ove primedbe idu u prilog konstatacijama, da SVR (i nakon STICH-II rezultata) zaslužuje novu, korektno dizajniranu i vođenu RCT, kojom bi se, ne samo objektivno sagledao pravi značaj i mesto ove procedure, već i mnogo preciznije definisali parametri koji utiču na njen ishod^(147, 300).

VI-15. PREDIKTORI EFIKASNOSTI SVR PROCEDURE

Postoperativna procentualna redukcija LV-ESVI $\geq 30\%$, odnosno, postizanje rezidualne vrednosti LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$ nakon operacije, definisani su u ovoj studiji kao izolovani i/ili udruženi pokazatelji efikasnosti urađene hirurške procedure. Odabir pomenutih kriterijuma efikasnosti baziran je na činjenici da su isti korišćeni u protokolima STICH-II RCT i vodećim SVR registrima^(180, 334, 336). Postizanje jednog, oba ili nijednog od pomenutih kriterijuma u studijskoj populaciji, konstatovano je prvim postoperativnim ECHO pregledom.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom, izdvojili su se sledeći faktori koji su imali značajan uticaj na postizanje redukcije LV-ESVI $\geq 30\%$:

- Tip asinergije u LAD zoni (diskinezija);
- Tromb u levoj komori;
- LV trombektomija;
- Terapija spirinolaktonom.

Nijedan od ovih faktora se nije izdvojio kao nezavisni prediktor razlike u postizanju analiziranog kriterijuma. Svi navedeni faktori indirektno ukazuju da je redukcija LV-ESVI $\geq 30\%$, zapravo, bila najčešće moguća kod preoperativno dilatiranih komora, sa jasnom demarkacijom relativno velike asinergične zone (diskinezija).

Univarijantnom logističkom regresionom analizom, izdvojili su se sledeći faktori koji su imali značajan uticaj na postizanje rezidualnog LV-ESVI $\leq 60\text{ mL/m}^2$:

- Blok leve grane;
- LV-EDD, LV-EDV, LV-EDVI, LV-EF, LV-SI;
- Procenat asinergije u obimu zida LV;
- Terapija spironolaktonom.

Nijedan od ovih faktora se nije izdvojio nezavisni prediktor razlike u postizanju analiziranog kriterijuma.

Granične (eng. cut-off) vrednosti prethodno izdvojenoh preoperativnih ECHO parametara, koji su analizom uz pomoć ROC krive i izračunavanjem AUC, pokazali najveći uticaj na postizanje rezidualnog LV-ESVI $\leq 60\text{mL/m}^2$ su:

- LV-EDD $\leq 66.0\text{ mm}$;
- LV-EDV $\leq 227.0\text{ mL}$ i

- $LV-EDVI \leq 148.3 \text{ mL/m}^2$.

Navedeni faktori indirektno ukazuju da je postizanje rezidualnog $LV-ESVI \leq 60 \text{ mL/m}^2$ bilo najčešće moguće kod preoperativno izrazitije dilatiranih komora, bez jasne demarkacije asinergične zone.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom, izdvojili su se sledeći faktori koji su imali značajan uticaj na postizanje oba kriterijuma efikasnosti $LV-ESVI \geq 30\% + LV-ESVI \leq 60 \text{ mL/m}^2$:

- $LV-EDD$; $LV-EDV$; $LV-EDVI$; $LV-ESV$; $LV-ESVI$;
- Tip asinergije u LAD zoni (diskinezija);
- Terapija spironolaktonom.

Nijedan od ovih faktora se nije izdvojio nezavisni prediktor razlike u postizanju analiziranog kriterijuma. Granična vrednost jedinog ECHO parametara koji je analizom uz pomoć ROC krive i izračunavanjem AUC, pokazao najveći uticaj na postizanje $LV-ESVI \geq 30\% + LV-ESVI \leq 60 \text{ mL/m}^2$ iznosila je:

1. $LV-EDVI \leq 115.7 \text{ mL/m}^2$.

Navedeni faktori indirektno ukazuju da je postizanje oba kriterijuma efikasnosti, bilo najčešće moguće kod preoperativno umerenije dilatiranih komora, sa relativno jasnom demarkacijom asinergične zone (diskinezija).

Predikcijom prediktora postizanja kriterijuma efikasnosti SVR, bavile su se retke studije, uglavnom, TRISVR grupa, tačnije njihov ECHO dijagnostički tim na čelu sa Marisom Di Donato. Utvrdivši da su vrednosti rezidualnog $LV-ESVI \geq 60 \text{ mL/m}^2$, nezavisan prediktor ranog i kasnog mortaliteta nakon SVR procedure, Di Donato i saradnici su konstatovali da se ova prognostički nepovoljna situacija najčešće javlja kod pacijenata sa preoperativnim NSTEMI i vrednostima $LV-EDD \geq 65 \text{ mm}$, što je potvrđeno i u ovoj studiji⁽¹⁷⁷⁾.

VI-16. SVR NAKON STICH-II STUDIJE

Nakon objavljivanja dugo iščekivanih rezultata STICH-II RCT, koji su osporili hipotezu da, SVR uz CABG, dovodi do boljeg preživljavanja ili manjeg broja hospitalizacija zbog srčanih uzroka, u poređenju sa GABG bez SVR⁽³³⁴⁾, opravdanost SVR je ozbiljno dovedena u pitanje u stručnim i naučno-istraživačkim krugovima. Rezultati STICH-II studije su publikovani 2009. godine, dakle, pre datuma publikovanja poslednjih evropskih i američkih preporuka za revaskularizaciju miokarda, odnosno, za dijagnostiku i lečenje HF^(15-17, 87, 88). Shodno tome, SVR u aktuelnim preporukama nije dobila, niti izbliza, ono mesto, koje u realnoj kliničkoj praksi zaslužuje, na osnovu višedecenijskih iskustava i rezultata drugih, velikih opservacionih studija i registara **(Tabela 84)**^(180, 336, 344, 349, 377).

Tabela 84. - SVR u aktuelnim evropskim preporukama⁽⁸⁸⁾.

2014 ESC - EACTS preporuke za miokardnu revaskularizaciju		
Pacijenti sa hroničnom ICM, LV-EF \leq 35%, blagom HF i predominantnom AP (CCS III-IV)		
Preporuka	Klasa	Nivo
CABG + SVR kod pacijenata sa LV - ESVI \geq 60 mL/m ² i ožiljkom u LAD zoni	IIb	B
Pacijenti sa hroničnom ICM, LV-EF \leq 35%, blagom AP (CCS I-II) i predominantnom HF		
Preporuka	Klasa	Nivo
SVR kod pacijenata sa velikom LVA	I	C
CABG + SVR kod pacijenata sa ožiljkom u LAD zoni	IIb	B

Indikativno je da se, u američkim preporukama, SVR se čak i ne spominje kao metoda lečenja bolesnika sa ICM⁽¹⁷⁾, uprkos činjenici da se, prema podacima nacionalnog Udruženja torakalnih hirurga (STS - eng. society of thoracic surgeons), ova procedura, samo u periodu od januara 2002. do juna 2004. godine, radila u 141 od 567 američkih bolnica, kod 731 pacijenta⁽³²⁵⁾.

Budući da je sponzorisana od strane američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH - eng. National Institute for Health), STICH studija je, od same najave, pa do objavljivanja rezultata hipoteze-1 i 2, praćena sa ogromim publicitetom i iščekivanjem. Ciljevi ove RCT su bili od kapitalnog značaja, jer su trebali da daju objektivne smernice za lečenje velikog i narastajućeg broja pacijenata sa ICM. Medikamentozna terapija, CABG i SVR su bili alternativni terapijski modaliteti, a mortalitet iz bilo kog razloga i naknadne hospitalizacije zbog srčanih razloga su bili primarni ishodi, na osnovi kojih je

vršena komparacija efikasnosti primenjenih terapijskih modaliteta. Rezultati hipoteze-1 STICH studije (i.e. STICH-I), pokazali su da nije bilo razlike u primarnom ishodu između pacijenata tretiranih samo standardnom medikamentoznom terapijom i onih, kojima je pored medikamentozne terapije urađena i CABG operacija. Uz pun respekt savremenih dostignuća u medikamentoznom lečenju, ovi rezultati su, najblaže rečeno, bili šokantni, kad je u pitanju CABG (**Poglavlje I-5.3.1.**). Rezultati hipoteze-2 ove studije (i.e. STICH-II), pokazali su da nema razlike u primarnom ishodu pacijenata tretiranih samo CABG i onih, kojima je pored CABG urađena i SVR (**Poglavlje I-5.3.3.**).⁽³³⁴⁾ Ovo je bio još jedan šok za stručnu i naučnu javnost, jer se sada opravdano moglo postaviti, ne samo stručno, već i etičko pitanje: „Da li je SVR pogrešan koncept ili je STICH pogrešno izvedena studija?“⁽⁴¹⁷⁾

Originalni protokol studije, koji je odobren od strane nadzornih komiteta NIH, definisao je stroge kriterijume za uključivanje pacijenata u studiju, koji su inicijalno podrazumevali:^(129, 140, 299-301, 417, 418, 447)

- 1) Prisustvo simptomatske HF sa NYHA II-IV unutar 3 meseca od ulaska u studiju;
- 2) Verifikaciju hirurški korektabilne koronarne bolesti (koronarna angiografija);
- 3) Potvrdu sistolne disfunkcije LV sa vrednostima LV-EF $\leq 35\%$ (MRI ili SPECT);
- 4) Volumetrijsku potvrdu uvećanja zapremine LV sa vrednostima LV-ESVI ≥ 60 mL/m² (isključivo MRI!);
- 5) Obaveznu verifikaciju odsustva vijabilnosti u LAD zoni metodom nuklearnog scan-a (SPECT ili MRI);
- 6) Procenat asinergije u zoni LAD $\geq 35\%$
- 7) Uspešnom SVR metodom, prihvatljivom za studiju, smatra se svaka LV rekonstruktivna tehnika koja konzistentno ima mortalitet $\leq 10\%$, prosečno poboljšanje LV-EF $\geq 10\%$ i prosečnu redukciju LV-ESVI $\geq 30\%$, (na MRI pregledu 4 meseca nakon operacije);
- 8) Studija se sprovodi u odabranih 50 centara (po sposobnosti da ispune gore navedene kriterijume) tokom 3 godine.

Pažljivom, naknadnom analizom STICH-II studije, u svim fazama njenog planiranja i izvođenja (uvidom u originalni protokol i mnoge naknadne, nepublikovane izmene), uočeni su brojni nedostaci i nedoslednosti, koje su presudno uticali na kvalitet i validnost objavljenih rezultata. Hronološki istorijat promena STICH studije (ukupno

17), dostupan je on-line, na adresi: <https://clinicaltrials.gov/archive/NCT00023595>.

Najvažnije od njih su: ^(129, 140, 299-301, 417, 418, 447)

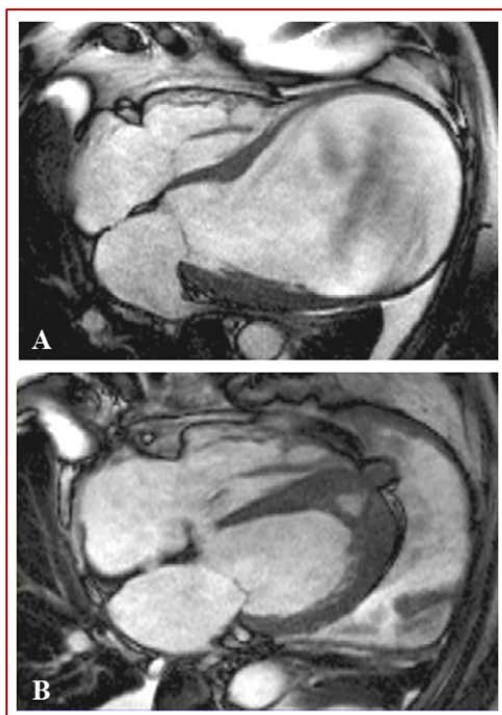
- 1) U studiju je uključeno 51% pacijenata sa NYHA II i 49% pacijenata sa NYHA III ili IV klasom;
- 2) Evaluacija koronarnog statusa je vršena u skladu sa protokolom;
- 3) Procena LV-EF je vršena veoma heterogeno, jer su originalni kriterijumi izmenjeni tako da su za procenu smatrani validnim: ECHO, ventrikulografija, MRI i SPECT.
- 4) Volumetrijsko određivanje vrednosti LV-ESVI rađeno je kod 43% pacijenata u CABG i 33% pacijenata u CABG+SVR grupi, pri čemu je većina merenja vršena ECHO metodom, u skladu sa promenama inicijalnog protokola studije;
- 5) Verifikacija odsustva vijabilnosti u LAD zoni je potpuno zanemarena, a umesto toga, kod 50% pacijenata je prisustvo akinezije ili diskinezije poistovećivano sa nevijabilnošću (!), dok kod 13% pacijenata uopšte nema podataka o prethodnom MI;
- 6) Umesto merenja relativne (%) veličine ožiljka u zoni LAD, u studiji se koristila opisna floskula „dominantna disfunkcija prednjeg zida LV“, koja, osim poremećaja kinetike, niti ukazuje na vijabilnost, niti na obim zahvaćenosti LV;
- 7) Prosečna redukcija LV-ESVI u studiji je iznosila svega 19% (ECHO procena), dok prosečno poboljšanje LV-EF nije ni saopšteno;
- 8) Umesto u 50, studija je sprovedena u 127 centara (26 zemalja), bez jasnog uvida u dijagnostičke i terapijske kapacitete svakog od njih. Interesantno je da Japan, kao zemlja koja zbog religijskih razloga nema HTx program, zbog čega veoma intenzivno razvija netransplantacione hirurške metode, uopšte nije bio uključen u studiju.

Originalna ideja STICH-II studije zaista jeste nešto što je trebalo stručnim i naučnim krugovima, zainteresovanim za razvoj rekonstruktivne komorne hirurgije. Umesto da bude svetao primer medicine zasnovane na dokazima, STICH-II studiju su dočekali naslovi u vodećim časopisima, poput: „STICH studija - zaključci koji vode u zabludu“⁽⁴¹⁸⁾ i slični^(129, 140, 299, 301, 417, 447). Ozbiljne kritike, publikovane na račun obe hipoteze STICH studije, ukazuju ne samo na validnost SVR strategije, već i na potrebu da se buduće preporuke baziraju na novoj, bolje dizajniranoj i preciznije vođenoj

RCT^(130, 140, 191, 299-301, 399, 418, 420, 448-452). Michler i saradnici, koji su učestvovali u STICH-II studiji, objavili su *post hoc* analizu, unutar originalne studijske populacije, koja je poredila ishode (preživljavanje) u odnosu na preoperativne i postoperativne vrednosti LV-ESVI, odnosno u odnosu na procenat redukcije preoperativnog LV-ESVI. Za razliku od zvaničnog saopštenja rezultata STICH-II studije, konstatovana je značajna razlika u petogodišnjem preživljavanju kod pacijenata sa postoperativnom LV-ESVI ≤ 70 mL/m². Relativna redukcija LV-ESVI $\geq 30\%$, i pored divergencije Kaplan-Meier krive u sukcesivnom periodu praćenja, nije se pokazala značajnom za preživljavanje, pre svega, jer je bila postignuta kod malog broja pacijenata sa SVR (17%) i još manjeg sa izolovanom CABG (11%)⁽⁴³⁵⁾.

Uprkos brojnim navedenim propustima i nedoslednostima, STICH-II studija je, ipak probudila stručnu javnost i nametnula potrebu da se posebno naglase neke činjenice, koje uvek treba imati na umu, kad je reč o SVR operacijama kod pacijenata sa odmaklim PVR i ICM. Buckberg je apostrofirao tri ključne stvari na koje svaki SVR tim treba da ima odgovor, pre odluke o operaciji: 1) Kolika je vrednost preoperativnog LV-ESVI i kojom metodom je merena?; 2) Kakva je vijabilnost (transmuralno) i koji procenat LV je asinergičan?; 3) Da li ima dovoljno rezidualnog vijabilnog miokarda (udaljene zone)?⁽¹⁴⁰⁾ Athanasuleas je posebnu pažnju usmerio ka preoperativnim vrednostima LV-ESVI, otvarajući dva važna pitanja: 1) Da li treba raditi SVR kod pacijenata sa LV-ESVI ≤ 60 mL/m²?; 2) Koja je gornja granica preoperativnih vrednosti LV-ESVI, koja garantuje poboljšanje nakon SVR?⁽¹⁴⁷⁾ STICH-II studija, nažalost, nije dala odgovore na ova (i mnoga druga) pitanja. Umesto toga, ogromna iskustva, a pre svega odlični rezultati, vodećih registara (RESTORE, TRISVR), ostaju i dalje ugaoni kamen savremenih SVR strategija. U „post-STICH eri“, RCT Marchenka i saradnika⁽³⁴⁹⁾, kao i brojne druge studije (a nadam se i ova), ukazuju na to, da je integrativna „3V“ SVR strategija, za sada najbezbednija. Sve veći akcenat se stavlja na adekvatnu procenu rezidualnog volumena LV nakon SVR operacije, a naročito u svetlu procene kompenzatornog kapaciteta udaljenih zona miokarda^(349, 419). Vincent Dor je pokazao, u studiji sa pacijentima koji ne ispunjavaju kriterijume STICH-II studije, da je SVR bezbedna i kod klinički teških pacijenata, sa ekstremno lošim morfološkim i funkcionalnim parametrima LV, ukoliko LGE-MRI ukaže na postojanje zadovoljavajućeg CADVI (**Poglavlje VI-10.**)⁽⁴²⁰⁾.

Stephen Westaby (UC Oxford) je, 2003. godine, uradio SVR operaciju kod 72-godišnjeg muškarca, sa ekstremno PVR-LV, godinu dana nakon masivnog prednjeg MI. Preoperativni MRI (**Slika 32 - A**) je otkrio postojanje enormno velike LVA (14.0 x 14.4 cm), ali je LGE-MRI ukazao na očuvanost vijabilnosti u bazalne 2/3 LV! Nakon operacije (**Slika 32 - B**), morfološki i funkcionalni parametri LV (**Tabela uz Sliku 32**) su se dramatično poboljšali.⁽⁴⁵³⁾ Deset godina kasnije, (personalna komunikacija)⁽⁴⁵⁴⁾, pacijent je živ i bez znakova HF! Ovaj primer je, možda, najbolji dokaz da SVR operacija, u precizno i individualno analiziranim slučajevima, predstavlja bezbednu i efikasnu metodu lečenja, čak i onda, kada standardni morfometrijski i funkcionalni parametri LV, značajno izlaze iz okvira aktuelnih indikacija.



	Preoperativno	Postoperativno
LV-EDV (mL)	1423	167
LV-ESV (mL)	1380	77
LV-SV (mL)	43	90
LV-EF (%)	3	54

Slika 32. - Ekstremni slučaj PVR. Modifikovano prema referencama^(71, 453).

VI-17. ZNAČAJ KONCEPTA HVMT ZA SVR STRATEGIJU

Struktura i funkcija normalnog komornog miokarda, objašnjena konceptom HVMT, predstavlja još uvek aktuelnu novinu u medicinskoj nauci. Deo disertacije u kojem su integrisana fundamentalna saznanja o HVMT u kliničku, hiruršku strategiju i praksu SVR lečenja (**Poglavlje I-6.**), smatram ličnom obavezom i logičnim nastavkom višegodišnje saradnje sa Prof. Franciso Torrent-Guasgom (1931. - 2005.)⁽⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷⁾.

Električna i mehanička koordinacija, sagledana u svetlu različitih nivoa organizacije i sumirana u koncept HVMT, pruža mogućnost boljeg uvida u mehanizme i značaj intra- i interventrikularnih desinhronizacionih procesa tokom PVR-LV (**Poglavlje I-6.2.**). Ova saznanja objašnjavaju antiaritmogeni i resinhronizacioni efekat SVR operacija.

Predominantni pravac pružanja i trostruka helikoidna prostorna organizacija miokardnih vlakana, definišu ključna biomehanička zbivanja tokom srčanog ciklusa: 1) sužavanje; 2) skraćenje i torzija (kompresija i istiskivanje krvi - klasična sistola); 3) izduživanje i detorzija (dekompresija i usisavanje krvi - klasična dijastola); i 4) širenje (pasivno punjenje - klasična dijastaza - prava dijastola). Tokom PVR-LV kod pacijenata sa ICM, ishemijsko oštećenje arhitekture i naknadno remodelovanje pojedinih segmenata HVMT, remeti normalnu biomehaniku i smanjuje stepen korisnog dejstva komornog miokarda, dovodeći do promene oblika i zapremine LV (**Poglavlje I-6.2.**). Upravo ove komponente PVR-LV (zapremina, oblik, pravac pružanja vlakana), predstavljaju ključne komponente savremene geometrijske SVR strategije (**Poglavlje I-5.3.**).

Koncept aktivne dijastole, definisan u sklopu HVMT, otvorio je novo poglavlje u dijastologiji. Funkcija apikalne petlje i saznanja o distribuciji koronarne perfuzije HVMT, daju biomehaničko objašnjenje rane dijastole funkcije u ACS (**Poglavlje I-6.2.**).

Funkcionalna MR, kao bolest komornog miokarda, takođe nalazi svoje patofiziološko uporište u mehanoelektričnoj funkciji HVMT. Endoventrikularni, subvalvularni pristupi za korekciju značajne MR, koji čine deo „3V“ SVR strategije, razvili su se na osnovu poznavanja normalne i izmenjene funkcije HVMT (**Poglavlje I-5.3.2.**).

Temeljno objašnjenje strukture i funkcije MKP, u sklopu šireg koncepta HVMT, omogućilo je da se i ovaj „skriveni, nereseptabilni“ deo LV, uključi u geometrijsku SVR strategiju, značajno poboljšavajući njene rezultate (**Poglavlje I-6.3.**).

Razvoj savremenih vizualizacionih dijagnostičkih tehnika (DT-MRI, 3D-ECHO, i dr.) je, ne samo potvrdio strukturnu i funkcionalnu validnost HVMT koncepta, već i omogućio njegov dalji razvoj, u pravcu virtuelnih, in silico planiranja i simulacije efekata SVR, na bazi prethodno urađenih matematičkih modela, baziranih na HVMT **(Poglavlje I-4.3.)**.

Konačno, koncept HVMT Torrent'Guasp-a, omogućio je bolji uvid u patoanatomiju i patofiziologiju PVR-LV, a time i omogućio adekvatnu selekciju i tumačenje relevantnih dijagnostičkih, preoperativnih parametara, bolju stratifikaciju rizika i selekciju pacijenata, što, uz adekvatan perioperativni tretman i postoperativno praćenje, čini osnovne preduslove za uspešnost savremenih SVR procedura^(4, 5, 108, 109).

U profilu morbiditeta i mortaliteta od CVD, zahvaljujući velikom napretku u zbrinjavanju ACS, suočavamo se sa sve većim brojem pacijenata u različitim fazama ICM. Uz probleme vezane za diskrepancu između potreba recipijenata i raspoloživosti donora, SVR predstavlja značajnu alternativu transplantacionoj hirurgiji, koja je još uvek, suverena metoda u lečenju terminalne HF **(Poglavlje I-1.)**. Benefit u pogledu dužine i kvaliteta života, koji SVR pruža kod odabranih pacijenata sa ICM, čini ovu proceduru, ne samo pouzdanim "mostom" do eventualne transplantacije srca (eng. bridge-to-transplant), već često i definitivnom terapijom (eng. destination therapy). Socio-ekonomski benefit SVR se ogleda u, skoro, trostruko manjim ukupnim troškovima ove procedure (46.582 \$), u odnosu na HTx (137.679 \$)⁽⁴⁵⁸⁾. Shodno svemu tome, uprkos konfuziji koja je nastala nakon STICH-II studije, SVR ostaje bezbedna i efikasna procedura, koju svakako treba imati u savremenom kardiohirurškom arsenalu.

Klinička serija od 40 pacijenata uključenih u ovu studiju, ukazuje na veliki epidemiološki i klinički značaj terminalne ishemijske kardiomiopatije i ujedno, predstavlja do sada najveću individualnu seriju bolesnika operisanih integrativnom SVR metodom u Republici Srbiji.

VII - ZAKLJUČAK

VII-1. SVR KAO NETRANSPLANTACIONA HIRURŠKA METODA

U skladu sa primarnim ciljevima, zaključci ove studije su sledeći:

- SVR je bezbedna i efikasna operacija za pacijente sa PVR-LV, koja dovodi do statistički značajnog poboljšanja preoperativnih, morfoloških i funkcionalnih ECHO parametara LV (LV-EF, LV-EDD, LV-ESD, LV-EDV, LV-ESV, LV-EDVI, LV-ESVI i LV-SI), koje se održava u svim sukcesivnim periodima, tokom petogodišnjeg praćenja.
- Klinički status (NYHA i CCS klasa) pacijenata operisanih SVR metodom je statistički značajno poboljšan u odnosu na preoperativni i to poboljšanje se, takođe, održava i u svim sukcesivnim periodima, tokom petogodišnjeg praćenja.
- Elektrofiziološki status pacijenata operisanih SVR metodom se nije značajno menjao u odnosu na preoperativni, niti tokom sukcesivnih perioda praćenja, kad su u pitanju poremećaji provodljivosti (AV blok, blok desne i/ili leve grane Hissovog snopa) i poremećaji nadražljivosti komornog porekla (komorne ekstrasistole). Poremećaji nadražljivosti pretkomornog porekla (atrijalna fibrilacija ili flater) su značajno češće registrovani unutar 6 meseci od operacije, nego u preoperativnom periodu i kasnijim periodima praćenja.
- Postoperativni hemodinamski status mitralnog valvularnog aparata (prisustvo značajne MR: 3+ i 4+), kod pacijenata operisanih SVR metodom, je statistički značajno poboljšan u odnosu na preoperativni, a to poboljšanje se održava i u svim sukcesivnim periodima, tokom petogodišnjeg praćenja.
- Funkcionalni status RV (PAPs i TAPSE) pacijenata operisanih SVR metodom je statistički značajno poboljšan u odnosu na preoperativni, u svim sukcesivnim periodima, tokom petogodišnjeg praćenja. Unutar 6 meseci od operacije, nije bilo značajnog poboljšanja posmatranih parametara, u odnosu na postignute

postoperativne vrednosti, da bi, u kasnijim periodima praćenja, ovo poboljšanje postalo i statistički značajno.

- Pacijenti podvrgnuti SVR operaciji su medikamentozno tretirani u skladu sa preporukama za terapiju IHD i ICM. Beta blokatore, aspirin i statine su dobijali svi pacijenti, pre hospitalizacije i tokom celokupnog perioda praćenja. ACE inhibitore je dobijalo 80% pacijenata pre hospitalizacije, a nakon toga su ih dobijali svi, tokom celokupnog perioda praćenja. Intrahospitalna primena diuretika (osim antagonista aldosterona) je bila značajno veća u odnosu na prehospitalnu. Unutar 6 meseci od operacije, značajno veći broj pacijenata je dobijao antagoniste aldosterona i amiodaron, u odnosu na preoperativni period i kasnije periode praćenja. Distribucija ostalih medikamenata tokom sukcesivnih perioda praćenja se nije značajno razlikovala međusobno, niti u odnosu na preoperativnu.
- Ukupni mortalitet za pacijente operisane SVR metodom, registrovan tokom petogodišnjeg praćenja (prosečno vreme praćenja 22.2 ± 13.8 meseci), iznosio je 12.5% (7.5% srčani i 5% nesrčani razlozi). U strukturi ukupnog mortaliteta, operativni mortalitet je učestvovao sa 0.0%; intrahospitalni sa 7.5% (5% srčani i 2.5% nesrčani razlozi); rani sa 2.5% (nesrčani razlozi) i kasni mortalitet sa 2.5% (srčani razlozi).
- Učestalost naknadnih hospitalizacija (i.e. morbiditet) kod preživelih pacijenata, operisanih SVR metodom, iznosila je 33.1% (8.1% srčani i 25.0% nesrčani razlozi).
- Količnik operativnog (0.0) i intrahospitalnog mortaliteta (0.4), kao odnos registrovanog i očekivanog ishoda (Euro- i Parsonnet Score), ukazuje na dobar kvalitet pružene kardiohirurške zdravstvene zaštite za pacijente operisane SVR metodom. Prosečno trajanje hospitalizacije je iznosilo 29.7 dana: preoperativno 15.5 i postoperativno 14.2 dana (od toga u ICU 3.5 dana).
- Verovatnoća ukupnog preživljavanja (Kaplan-Meier) tokom petogodišnjeg perioda praćenja, za pacijente operisane SVR metodom je iznosila: 95.0% (intrahospitalno); 90.0% (prva i druga godina) i 77.1% (treća, četvrta i peta godina).

- Verovatnoća preživljavanja bez naknadnih hospitalizacija zbog srčanih razloga je iznosila: 94.6% (intrahospitalno); 89.2% (prva i druga godina) i 74.3% (treća, četvrta i peta godina).
- Geometrijska SVR je efikasna i bezbedna operacija za korekciju PVR-LV, koja (u dobro postavljenim indikacijama) predstavlja pouzdanu privremenu („bridge to transplant“) ili trajnu („destination therapy“) alternativu transplantacionoj hirurgiji.

VII-2. PREDIKTORI ISHODA I EFIKASNOSTI SVR

VII-2.1 Prediktori ishoda

- U univarijantnom delu logističke regresione analize, kao faktori značajni za preživljavanje, izdvojile su se: hronična bolest bubrega; NSTEMI unutar 90 dana; LAD-NSTEMI; ukupan broj NSTEMI; MI u ICU; dijaliza u ICU i MOFS u ICU. U odvojenom, multivarijantnom delu, nijedna od preoperativnih karakteristika se nije izdvojila kao nezavisni prediktor preživljavanja, dok su se od postoperativnih karakteristika, kao nezavisni prediktori izdvojili: MI u ICU i dijaliza u ICU.
- Nijedan od preoperativnih ECHO parametara nije bio statistički značajan za predikciju preživljavanja, pa ni oni koji se smatraju pokazateljima efikasnosti komorne restorativne hirurgije. Razlog za ovakav rezultat se može objasniti statistički nepovoljnom ali medicinski povoljnom činjenicom, da je svega 2 pacijenta umrlo u periodu petogodišnjeg postoperativnog praćenja.
- Postizanje oba ECHO kriterijuma efikasnosti SVR nakon operacije (redukcija $LV-ESVI \geq 30\%$ + rezidualni $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$) predstavlja najvalidniju, ali ne i prediktivnu meru, u prognozi ishoda lečenja. Analizom svakog od ovih kriterijuma ponaosob, veću senzitivnost i specifičnost, u smislu validnosti predikcije ishoda, imalo je postizanje redukcije $LV-ESVI \geq 30\%$, nego postizanje rezidualnog $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$.

VII-2.2 Prediktori efikasnosti

- Logističkom regresionom analizom, u univarijantnom delu, kao faktori od značaja za postizanje redukcije $LV-ESVI \geq 30\%$, izdvojili su se sledeći preoperativni faktori: tip asinergije u LAD zoni (diskinezija); tromb u levoj komori; LV trombektomija; terapija spirinolaktonom. Multivarijantnim modelom, nijedan od ovih faktora se nije izdvojio kao značajan, nezavisni prediktor razlike u postizanju analiziranog ishoda.
- Logističkom regresionom analizom, u univarijantnom delu, kao faktori od značaja za postizanje rezidualnog $LV-ESVI \leq 60\text{ mL/m}^2$, izdvojili su se sledeći preoperativni faktori: blok leve grane; LV-EDD; LV-EDV; LV-EDVI; LV-EF;

LV-SI; procenat asinergije u obimu zida LV; terapija spironolaktonom. Multivarijantnim modelom, nijedan od ovih faktora se nije izdvojio kao značajan, nezavisni prediktor razlike u postizanju analiziranog ishoda. Analiza preoperativnih ECHO parametara uz pomoć ROC krive i izračunavanja AUC, pokazala je da su: LV-EDV, LV-EDVI, LV-EDD, LV-SI i procenat asinergije u obimu zida LV, statistički značajno uticali na postoperativni ishod, u smislu postizanja potrebnog kriterijuma $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$. Prva tri preoperativna ECHO parametra pokazala su veći uticaj na postizanje zadanog kriterijuma, što bi im u kliničkom smislu, dalo prednost prilikom procene rizika da se operacijom postigne rezidualni $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$. Granične (eng. cut-off) vrednosti ECHO parametara koji su najviše uticali na postizanje rezidualnog $LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$ su: $LV-EDD \leq 66.0\text{ mm}$; $LV-EDV \leq 227.0\text{ mL}$ i $LV-EDVI \leq 148.3\text{mL/m}^2$.

- Logističkom regresionom analizom, u univarijantnom delu, kao faktori od značaja za postizanje oba potrebna kriterijuma $LV-ESVI \geq 30\% + LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$, izdvojili su se sledeći preoperativni faktori: LV-EDD; LV-EDV; LV-EDVI; LV-ESV; LV-ESVI; tip asinergije u LAD zoni (diskinezija); terapija spironolaktonom. Multivarijantnim modelom, nijedan od ovih faktora se nije izdvojio kao značajan, nezavisni prediktor razlike u postizanju analiziranog ishoda. Analiza preoperativnih ECHO parametara uz pomoć ROC krive i izračunavanja AUC, pokazala je da je za ostvarivanja oba kriterijuma efikasnosti, od statistički značajnog uticaja bio samo preoperativni LV-EDVI. Granična vrednost ovog parametara, koji je najviše uticao na postizanje oba potrebna kriterijuma $LV-ESVI \geq 30\% + LV-ESVI \leq 60\text{mL/m}^2$ iznosila je: $LV-EDVI \leq 115.7\text{ mL/m}^2$.
- Dinamika promena izolovanih i udruženih parametara efikasnosti komorne redukcije u sklopu SVR, ukazuje postojanje naknadnog, tranzitornog, postoperativnog reverznog remodelovanja LV, koje je najizrazitije, ali ne i statistički značajno, unutar prvih 6 meseci od operacije.

VII-3. HVMT I SVR

- Struktura i funkcija normalnog komornog miokarda, objašnjena konceptom HVMT Torrent-Guasp-a, sa posebnim osvrtom na MKP, predstavlja, još uvek, aktuelnu novinu u medicinskoj nauci.
- Integracija koncepta HVMT u savremene strategije geometrijske SVR, pruža bolji uvid u patoanatomiju i patofiziologiju postinfarktnog remodelovanja LV, odnosno, omogućuje adekvatnu selekciju i tumačenje relevantnih dijagnostičkih, preoperativnih paramatera, bolju stratifikaciju rizika i selekciju pacijenata, što, uz adkvatan perioperativni tretman i postoperativno praćenje, čini osnovne preduslove za uspešnost ove procedure.

VIII - REFERENCE

1. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014.
2. George TJ, Arnaoutakis GJ, Shah AS. Surgical treatment of advanced heart failure: alternatives to heart transplantation and mechanical circulatory assist devices. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54(2):115-31.
3. Buckberg GD, Weisfeldt ML, Ballester M, Beyar R, Burkhoff D, Coghlan HC, et al. Left ventricular form and function: scientific priorities and strategic planning for development of new views of disease. *Circulation*. 2004;110(14):e333-6.
4. Kocica MJ, Corno AF, Lackovic V, Kanjuh VI. The helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2007:52-60.
5. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras-Costa F, Flotats A, et al. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(2):191-201.
6. Alonso-Pulpon L. The epidemic of heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(3):211-4.
7. Lopez-Sendon J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011;33(4):363-9.
8. Roger VL. The heart failure epidemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2010;7(4):1807-30.
9. Abouezzeddine OF, Redfield MM. Who has advanced heart failure?: definition and epidemiology. *Congest Heart Fail*. 2011;17(4):160-8.
10. Coronel R, de Groot JR, van Lieshout JJ. Defining heart failure. *Cardiovasc Res*. 2001;50(3):419-22.
11. Haydock PM, Cowie MR. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine*. 2014;38(9):467-72.
12. Purcell IF, Poole-Wilson PA. Heart failure: why and how to define it? *Eur J Heart Fail*. 1999;1(1):7-10.
13. Zile MR, Baicu CF, Bonnema DD. Diastolic Heart Failure: Definitions and Terminology. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47(5):307-13.
14. Katz AM. Chairman's introduction. *Clin Cardiol*. 1993;16(S2):1-4.
15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239.

16. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69.
17. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):e1-194.
18. Pajak A, Kozela M. Cardiovascular Disease in Central and East Europe. *Public Health Rev.* 2012;33(2):416-35.
19. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014.
20. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2013;34(39):3028-34.
21. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart failure.* 2013;1(1):1-20.
22. Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe. *Eur Heart J Suppl.* 2005;7(suppl J):J5-J9.
23. Crespo Leiro MG, Paniagua Martín MJ. Management of Advanced or Refractory Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(09):869-83.
24. Gheorghide M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation.* 2006;114(11):1202-13.
25. Miller LW, Guglin M. Patient Selection for Ventricular Assist Devices: A Moving Target. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(12):1209-21.
26. Braunwald E. The management of heart failure: the past, the present, and the future. *Circ Heart Fail.* 2008;1(1):58-62.
27. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* 2012;380(9859):2095-128.
28. Seferovic PM, Stoerk S, Filippatos G, Mareev V, Kavoliuniene A, Ristic AD, et al. Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):947-59.
29. The Center for Global Health and Economic Development, The Earth Institute Columbia University New York. *A Race Against Time. The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies.* New York (USA): The Earth Institute Columbia University New York, 2004.
30. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions,

1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.

31. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):368-76.

32. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014;doi: 10.1002/2055-5822.12005.

33. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.

34. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje srčane insuficijencije. Beograd (Srbija): Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2013.

35. Zdravković A. Troškovi lečenja srčane insuficijencije i uticaj faktora rizika. *Med Čas (Krag)*. 2013;47(4):179-84.

36. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2006. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2007.

37. Institut za javno zdravlje Srbije. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji 2006. Izveštaj broj 1. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2007.

38. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2007. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2008.

39. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravlje stanovnika Srbije. Analitička studija 1997 - 2007. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije, 2008.

40. Institut za javno zdravlje Srbije. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji 2007. Izveštaj broj 2. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2008.

41. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2008. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2009.

42. Institut za javno zdravlje Srbije. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji 2008. Izveštaj broj 3. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2009.

43. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2009. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2010.

44. Institut za javno zdravlje Srbije. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji 2009. Izveštaj broj 4. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2010.

45. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2010. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2011.

46. Institut za javno zdravlje Srbije. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji 2010. Izveštaj broj 5. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2011.

47. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2011. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2012.
48. Institut za javno zdravlje Srbije. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji 2011. Izveštaj broj 6. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2012.
49. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2012. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2013.
50. Institut za javno zdravlje Srbije. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji 2012. Izveštaj broj 7. Beograd (Srbija): Institut za javno zdravlje Srbije; 2013.
51. Engelfriet PM, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, van Baal PH. To die with or from heart failure: a difference that counts: is heart failure underrepresented in national mortality statistics? *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):377-83.
52. Marinković I. Grupisanje zemalja prema vodećim uzrocima smrti u svetu početkom 21. veka. *Stanovništvo.* 2010;48(1):75-101.
53. Marinković I. Uzroci smrti u Srbiji od sredine 20. veka. *Stanovništvo.* 2012;50(1):89-106.
54. Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja. Međunarodna klasifikacija bolesti, X revizija. Beograd (Srbija): Savremena administracija; 2006.
55. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijske bolesti srca. Beograd (Srbija): Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
56. Lozano R, Murray CJL, Lopez AD, Satoh T. Miscoding and misclassification of ischaemic heart disease mortality. Geneva: World Health Organization. Global Programme on Evidence for Health Policy, 2001.
57. Kristensen SD, Fajadet J, Di Mario C, Kaifoszova Z, Laut KG, Deleanu D, et al. Implementation of primary angioplasty in Europe: stent for life initiative progress report. *EuroIntervention.* 2012;8(1):35-42.
58. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):210-8.
59. Bart BA, Shaw LK, McCants CB, Jr., Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(4):1002-8.
60. Burch GE, Tsui CY, Harb JM. Ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1972;83(3):340-50.
61. Cheng TO. Ischemic cardiomyopathy: a historical note. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(9):1564-5.
62. Yoshida K, Gould KL. Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3-year mortality with and without revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4):984-97.

63. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
64. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2003;108(10):1263-77.
65. Ahmed AH, Shankar K, Eftekhari H, Munir M, Robertson J, Brewer A, et al. Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions. *Exp Clin Cardiol*. 2007;12(4):189-96.
66. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
67. Dargie H. Heart failure post-myocardial infarction: a review of the issues. *Heart*. 2005;91(suppl 2):ii3-ii6.
68. Ilic MD, Ilic S. Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients after myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl*. 2007;64(8):519-23.
69. Jhund PS, McMurray JJV. Heart Failure After Acute Myocardial Infarction: A Lost Battle in the War on Heart Failure? *Circulation*. 2008;118(20):2019-21.
70. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(6):535-41.
71. Westaby S. Non-transplant surgery for heart failure. *Heart*. 2000;83(5):603-10.
72. Buckberg G, Athanasuleas C, Conte J. Surgical ventricular restoration for the treatment of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(12):703-16.
73. Kočica MJ, Cvetković D, Šoškić Lj, Nestorović E, Đorđević A, Grujić M, et al. Uloga hirurške ventrikularne restoracije u tretmanu ishemijske dilatativne kardiomiopatije. *Acta clinica*. 2013;13(3):57-78.
74. Kočica M, Kanjuh V, Lačković V, Ristić M, Cvetković D, Vuković I, et al. Post-infarction left ventricular aneurysms (a series of 34 patients between 2005 and 2008). *Scr Med*. 2008;39(1 Suppl 2):37-42.
75. Hunter PJ, Borg TK. Integration from proteins to organs: the Physiome Project. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(3):237-43.
76. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Percoco G, Toselli T, Antonioli G. Ischemic preconditioning, myocardial stunning, and hibernation: basic aspects. *Am Heart J*. 1999;138(2 Pt 2):S61-8.
77. Gowda RM, Khan IA, Vasavada BC, Sacchi TJ. Reversible myocardial dysfunction: basics and evaluation. *Int J Cardiol*. 2004;97(3):349-53.
78. Vroom MB, van Wezel HB. Myocardial stunning, hibernation, and ischemic preconditioning. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10(6):789-99.
79. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol*. 1987;59(7):23c-30c.

80. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-72.
81. Prabhu SD. Post-infarction ventricular remodeling: an array of molecular events. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38(4):547-50.
82. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101(25):2981-8.
83. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*. 1999;79(1):215-62.
84. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, Adachi T, Hirayama A, Hori M, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1284-8.
85. 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.
86. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *Jama*. 2002;287(5):628-40.
87. Members WC, Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(23):e652-e735.
88. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014.
89. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*. 1997;95(6):1686-744.
90. Nedeljković I, Mazić S, Žugić V, Giga V, Dekleva M, Popović D, et al. Klinička primena kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem u savremenoj kardiologiji i posebnim grupama bolesnika. *Srce i krvni sudovi*. 2012;31(3):166-73.
91. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003;108(9):1146-62.

92. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
93. Lindner O, Rusche H, Schäfers M, Schober O, Burchert W. Myocardial Perfusion SPECT: Current Concepts. *Dtsch Arztebl.* 2007;104(14):A-952.
94. Nasiraei-Moghaddam A, Gharib M. Evidence for the existence of a functional helical myocardial band. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(1):H127-31.
95. Buckberg GD, Mahajan A, Jung B, Markl M, Hennig J, Ballester-Rodes M. MRI myocardial motion and fiber tracking: a confirmation of knowledge from different imaging modalities. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S165-77.
96. Di Donato M, Sabatier M, Dor V, Toso A, Maioli M, Fantini F. Akinetic versus dyskinetic postinfarction scar: relation to surgical outcome in patients undergoing endoventricular circular patch plasty repair. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(7):1569-75.
97. Menicanti L, Di Donato M. The Dor procedure: what has changed after fifteen years of clinical practice? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(5):886-90.
98. Menicanti L, Di Donato M. Left ventricular aneurysm/reshaping techniques. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2005;2005(425):mmcts.2004.000596.
99. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Torp-Pedersen C, Kober L, Hall A, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet.* 2002;360(9339):1037-43.
100. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82.
101. Buckberg GD, Athanasuleas CL, Group R. Seeing congestive heart failure with the eyes of the mind: a surgical view. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):431-4.
102. Buckberg GD. Congestive heart failure: treat the disease, not the symptom--return to normalcy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(4):628-37.
103. Buckberg GD. Congestive heart failure: treat the disease, not the symptom: return to normalcy/Part II--the experimental approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(4):844-9.
104. Buckberg GD. Ventricular restoration--a surgical approach to reverse ventricular remodeling. *Heart Fail Rev.* 2004;9(4):233-9.
105. Buckberg GD. Basic science review: the helix and the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(5):863-83.
106. Buckberg GD. Rethinking the cardiac helix--a structure/function journey: overview. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S2-3.

107. Corno AF, Kocica MJ, Torrent-Guasp F. The helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp: potential implications in congenital heart defects. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S61-8.
108. Kočica M, Kanjuh V. Ventricular myocardium as the opened muscular band between the pulmonary artery and the aorta - Torrent-Guasp's heart - structure and function. *Scr Med.* 2005;36(1 Suppl 1):1-3.
109. Kocica MJ, Corno AF, Carreras-Costa F, Ballester-Rodes M, Moghbel MC, Cueva CN, et al. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S21-40.
110. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno A, Komeda M, Cox J, Flotats A, et al. Systolic ventricular filling. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25(3):376-86.
111. Buckberg GD, Hoffman JI, Coghlan HC, Nanda NC. Ventricular structure-function relations in health and disease: Part I. The normal heart. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014.
112. Buckberg GD, Hoffman JI, Coghlan HC, Nanda NC. Ventricular structure-function relations in health and disease: Part II. Clinical considerations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014.
113. Buckberg GD. Ventricular structures must be understood during surgical restoration for heart failure. *Scand J Surg.* 2007;96(2):164-76.
114. Adhyapak SM, Parachuri VR. Architecture of the left ventricle: insights for optimal surgical ventricular restoration. *Heart Fail Rev.* 2010;15(1):73-83.
115. Calafiore AM, Iaco AL, Amata D, Castello C, Varone E, Falconieri F, et al. Left ventricular surgical restoration for anteroseptal scars: volume versus shape. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(5):1123-30.
116. Cirillo M, Villa E, Troise G. Improvement of left ventricular function after modified surgical ventricular restoration: good, better, best. *Heart Surg Forum.* 2008;11(5):E266-9.
117. Klepach D, Lee LC, Wenk JF, Ratcliffe MB, Zohdi TI, Navia JA, et al. Growth and remodeling of the left ventricle: A case study of myocardial infarction and surgical ventricular restoration. *Mech Res Commun.* 2012;42:134-41.
118. McConnell PI, Michler RE. Surgical ventricular restoration: reshaping the adversely remodeled left ventricle. *Coronary artery disease.* 2004;15(2):91-8.
119. Shanmugam G, Ali IS. Surgical Ventricular Restoration: An Operation to Reverse Remodeling - Clinical Application (Part II). *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(4):350-9.
120. Shanmugam G, Ali IS. Surgical ventricular restoration: an operation to reverse remodeling - the basic science (part I). *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(4):343-9.
121. Zhong L, Su Y, Gobeawan L, Sola S, Tan RS, Navia JL, et al. Impact of surgical ventricular restoration on ventricular shape, wall stress, and function in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(5):H1653-60.

122. Pepper JR. Revascularization and remodelling surgery. In: McDonagh TA, Gardner RS, Clark AL, Dargie H, editors. *Oxford Textbook of Heart Failure*. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 529-36.
123. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70.
124. Bounous EP, Mark DB, Pollock BG, Hlatky MA, Harrell FE, Jr., Lee KL, et al. Surgical survival benefits for coronary disease patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1988;78(3 Pt 2):I151-7.
125. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983;68(4):785-95.
126. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-16.
127. Daggubati R, Arumugham P, Ferguson TB, Jr. The world post STICH: is this a "Game Changer?" A surgeon's perspective--revascularization is still the treatment of choice. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(5):470-5.
128. Elamm C, Fang JC. The world post-STICH: is this a "Game Changer?" A non-invasive cardiologist's perspective-revascularization is the treatment of choice only in patients who fail medical therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(5):466-9.
129. Gibbons RJ, Miller TD. Is ischemia dead after STICH? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(18):1871-3.
130. Yancy CW. In search of a solution from the STICH trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):562-4.
131. Glasziou PP, Shepperd S, Brassey J. Can we rely on the best trial? A comparison of individual trials and systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:23.
132. Velinović M, Kočica MJ, Vraneš M, Đukić P, Mikić A, Vukomanović V, et al. Hirurška revaskularizacija miokarda kod bolesnika s hroničnom ishemijskom kardiomiopatijom i ejakcionom frakcijom leve komore manjom od trideset posto. *Srp Arh Celok Lek*. 2005;133(9-10):406-11.
133. Ristić M, Kočica M. Koronarna hirurgija - juče, danas, sutra. *Balneoclimatologia*. 2003;27(2):435-60.
134. Mahrholdt H, Wagner A, Parker M, Regenfus M, Fieno DS, Bonow RO, et al. Relationship of contractile function to transmural extent of infarction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):505-12.
135. Pagano D, Townend JN, Littler WA, Horton R, Camici PG, Bonser RS. Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(4):791-9.

136. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(2):227-37.
137. Panza JA, Velazquez EJ, She L, Smith PK, Nicolau JC, Favalaro RR, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in LV dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(6):553-61.
138. Klein MD, Herman MV, Gorlin R, Vayo HW. A Hemodynamic Study of Left Ventricular Aneurysm. *Circulation.* 1967;35(4):614-30.
139. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987;76(1):44-51.
140. Buckberg GD. Questions and answers about the STICH trial: a different perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(2):245-9.
141. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation.* 2005;112(5):745-58.
142. Iung B. Management of ischaemic mitral regurgitation. *Heart.* 2003;89(4):459-64.
143. Pierard LA, Carabello BA. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. *Eur Heart J.* 2010;31(24):2996-3005.
144. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation.* 2005;111(3):295-301.
145. Vraneš M, Velinović M, Kočica M, Mikić A, Putnik S, Đukić P, et al. Lečenje ishemijske mitralne regurgitacije - zamena, reparacija valvule ili samo revaskularizacija? *Srp Arh Celok Lek.* 2010;2010(138(7-8)):425-9.
146. McGee EC, Jr. Should moderate or greater mitral regurgitation be repaired in all patients with LVEF <30%? Surgery, mitral regurgitation, and heart failure: the valves are all repairable but the patients are not. *Circ Heart Fail.* 2008;1(4):285-9.
147. Athanasuleas CL, Buckberg G. Surgical ventricular restoration: Where do we go from here? *Heart Fail Rev.* 2014.
148. Dor V, Di Donato M, Sabatier M, Civaia F. Other Surgical or Device-Based Approaches to Treating Cardiac Remodeling. In: Greenberg B, editor. *Cardiac Remodeling: Mechanisms and Treatment.* New York: Taylor & Francis; 2006. p. 483-504.
149. Aklog L, Filsoufi F, Flores KQ, Chen RH, Cohn LH, Nathan NS, et al. Does coronary artery bypass grafting alone correct moderate ischemic mitral regurgitation? *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I68-75.
150. Vujaklija M. Leksikon stranih reči i izraza. Ristić S, Aleksić R, editors. Beograd: Prosveta; 2014.

151. Buckberg GD. Defining the relationship between akinesia and dyskinesia and the cause of left ventricular failure after anterior infarction and reversal of remodeling to restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(1):47-9.
152. Dor V, Di Donato M. Ventricular remodeling in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 1997;12(6):533-7.
153. Buckberg G. Ventricular structure and surgical history. *Heart Fail Rev.* 2004;9(4):255-68.
154. Buckberg GD. Ventricular restoration - a surgical approach to reverse ventricular remodeling. *Heart Fail Rev.* 2004;9(4):233-9.
155. Donato MD, Menicanti L. Left Ventricular Restoration: Surgical Treatment of the Failing Heart. In: Sellke FW, del Nido PJ, Swanson SJ, editors. *Sabiston and Spencer Surgery of the Chest. Vol II.* 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 1573-98.
156. Glower DD, Lowe JE. Left Ventricular Aneurysm. In: Cohn L, editor. *Cardiac Surgery in the Adult.* 4th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2011. p. 647-62.
157. Kemp CD, Conte JV. Surgical Ventricular Remodeling. In: Yuh D, Vricella L, Yang S, Doty JR, editors. *Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014. p. 835-48.
158. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Left Ventricular Aneurysm. In: Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK, editors. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery: Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results, and Indications. Vol. I.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013. p. 429-46.
159. Leibowitz JO. The history of coronary heart disease. London: Wellcome Institute of the History of Medicine; 1970. p. 15-186.
160. Menicanti L, Castelvechio S. Left Ventricular Reconstruction. In: Kaiser L, Kron IL, Spray TL, editors. *Mastery of Cardiothoracic Surgery.* 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2013. p. 519-31.
161. Hutchins GM, Brawley RK. The influence of cardiac geometry on the results of ventricular aneurysm repair. *Am J Pathol.* 1980;99(1):221-30.
162. Spotnitz HM. Macro design, structure, and mechanics of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(5):1053-77.
163. Mukaddirov M, Demaria RG, Perrault LP, Frapier JM, Albat B. Reconstructive surgery of postinfarction left ventricular aneurysms: techniques and unsolved problems. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(2):256-61.
164. Mukaddirov M, Frapier JM, Demaria RG, Albat B. Surgical treatment of postinfarction anterior left ventricular aneurysms: linear vs. patch plasty repair. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2008;7(2):256-61.
165. Mills NL, Everson CT, Hockmuth DR. Technical advances in the treatment of left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(3):792-800.

166. Chesler E, Beck W, Schrire V. Left ventricular aneurysm--a cardiologist's view. *Ann Thorac Surg.* 1972;13(4):407-10.
167. Athanasuleas CL, Buckberg GD. Surgery for the failing heart after myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008;8 Suppl 2:93-100.
168. Athanasuleas CL, Buckberg GD. Surgical restoration of the postinfarction dilated ventricle. *Heart Fail Clin.* 2008;4(3):361-70.
169. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, DiDonato M, et al. Surgical ventricular restoration: the RESTORE Group experience. *Heart Fail Rev.* 2004;9(4):287-97.
170. Athanasuleas CL, Stanley AW, Jr., Buckberg GD, Dor V, DiDonato M, Blackstone EH. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1199-209.
171. Buckberg GD. Tenth RESTORE Group Meeting: overview. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S213-5.
172. Mann DL, Bogaev R, Buckberg GD. Cardiac remodelling and myocardial recovery: lost in translation? *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):789-96.
173. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD, Dor V, Di Donato M, Siler W, et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) for dilated ischemic cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):448-58.
174. Karas TZ, Gregoric ID, Frazier OH, Reul RM. Delayed left ventricular pseudoaneurysms after left ventricular aneurysm repairs with the CorRestore patch. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(1):266-9.
175. Castelvechchio S, Ranucci M, Menicanti LA. The role of surgical technique in determining the outcome of left ventricular reconstruction: a difficult assessment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(6):1111.
176. Di Donato M, Castelvechchio S, Burkhoff D, Frigiola A, Raweh A, Menicanti L. Baseline left ventricular volume and shape as determinants of reverse remodeling induced by surgical ventricular reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(5):1565-71.
177. Di Donato M, Castelvechchio S, Menicanti L. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(4):375-81.
178. Di Donato M, Frigiola A, Benhamouda M, Menicanti L. Safety and efficacy of surgical ventricular restoration in unstable patients with recent anterior myocardial infarction. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl 1):Ii169-73.
179. Menicanti L, Castelvechchio S. Left ventricular reconstruction concomitant to coronary artery bypass grafting: when and how? *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(6):523-7.
180. Menicanti L, Castelvechchio S, Ranucci M, Frigiola A, Santambrogio C, de Vincentiis C, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience

with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(2):433-41.

181. Castelvechchio S, Menicanti L. Left ventricular reconstruction: update to left ventricular aneurysm/reshaping techniques. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2013;2013:mmt002.

182. Castelvechchio S, Menicanti L, Ranucci M, Di Donato M. Impact of surgical ventricular restoration on diastolic function: implications of shape and residual ventricular size. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(6):1849-54.

183. Lee KK, Wang CH, Yu HY, Chen YS. Hand-made sizing balloon in surgical ventricular restoration. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2006;5(3):301-2.

184. Breda JR, Aguiar LF, Branco JN, Catani R, Pinto I, Nakano E, et al. Myocardial revascularization and ventricular restoration through pacopexy. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(2):173-8.

185. Isomura T, Horii T, Suma H, Buckberg GD. Septal anterior ventricular exclusion operation (Pacopexy) for ischemic dilated cardiomyopathy: treat form not disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S245-50.

186. Suma H, Horii T, Isomura T, Buckberg G. A new concept of ventricular restoration for nonischemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S207-12.

187. Nishina T, Shimamoto T, Marui A, Komeda M. Impact of apex-sparing partial left ventriculectomy on left ventricular geometry, function, and long-term survival of patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *J Card Surg.* 2009;24(5):499-502.

188. Cirillo M. A new surgical ventricular restoration technique to reset residual myocardium's fiber orientation: the "KISS" procedure. *Ann Surg Innov Res.* 2009;3:6.

189. Ferrazzi P, Triggiani M, Iacovoni A, Pentiricci S, Vattimo F, Parrella P, et al. Surgical ventricular restoration by means of a new technique to preserve left ventricular compliance: the horseshoe repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(5):1382-3.

190. Ferrazzi P, Matteucci ML, Merlo M, Iacovoni A, Rescigno G, Bottai M, et al. Surgical ventricular reverse remodeling in severe ischemic dilated cardiomyopathy: the relevance of the left ventricular equator as a prognostic factor. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(2):357-63.

191. Oliveira GH, Al-Kindi SG, H GB, Costa MA. Left ventricular restoration devices. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7(3):282-91.

192. Westaby S. Surgery for heart failure: now something for everyone? *Heart Fail Clin.* 2007;3(2):139-57.

193. Chen FY, Cohn LH. The surgical treatment of heart failure. A new frontier: nontransplant surgical alternatives in heart failure. *Cardiol Rev.* 2002;10(6):326-33.

194. Chachques JC, Jegaden O, Mesana T, Glock Y, Grandjean PA, Carpentier AF. Cardiac bioassist: results of the French multicenter cardiomyoplasty study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2009;17(6):573-80.

195. Mann DL, Kubo SH, Sabbah HN, Starling RC, Jessup M, Oh JK, et al. Beneficial effects of the CorCap cardiac support device: five-year results from the Acorn Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(5):1036-42.
196. Klodell CT, Jr., Aranda JM, Jr., McGiffin DC, Rayburn BK, Sun B, Abraham WT, et al. Worldwide surgical experience with the Paracor HeartNet cardiac restraint device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(1):188-95.
197. Guccione JM, Salahieh A, Moonly SM, Kortsmit J, Wallace AW, Ratcliffe MB. Myosplint decreases wall stress without depressing function in the failing heart: a finite element model study. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(4):1171-80.
198. Carrick R, Ge L, Lee LC, Zhang Z, Mishra R, Axel L, et al. Patient-specific finite element-based analysis of ventricular myofiber stress after Coapsys: importance of residual stress. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1964-71.
199. Kashem A, Santamore WP, Hassan S, Melvin DB, Crabbe DL, Margulies KB, et al. CardioClasp changes left ventricular shape acutely in enlarged canine heart. *J Card Surg.* 2003;18 Suppl 2:S49-60.
200. Nikolic SD, Khairkahan A, Ryu M, Champsaur G, Breznock E, Dae M. Percutaneous implantation of an intraventricular device for the treatment of heart failure: experimental results and proof of concept. *J Card Fail.* 2009;15(9):790-7.
201. Oettgen P, Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM. Cardiac Stem Cell Therapy. Need for Optimization of Efficacy and Safety Monitoring. *Circulation.* 2006;114(4):353-8.
202. Torrent-Guasp F. Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51(2):91-102.
203. Coghlan C, Hoffman J. Leonardo da Vinci's flights of the mind must continue: cardiac architecture and the fundamental relation of form and function revisited. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S4-17.
204. Barona JL. A Maverick's glory in scientific research: Francesc Torrent-Guasp, the physician who revolutionised conventional cardiology. *Mètode Annual Review.* 2012;2:16-21.
205. Pettigrew JB. On the Arrangement of the Muscular Fibres in the Ventricles of the Vertebrate Heart, with Physiological Remarks. *Phylos Trans.* 1864;154:445-500.
206. Anderson RH, Sanchez-Quintana D, Redmann K, Lunkenheimer PP. How are the myocytes aggregated so as to make up the ventricular mass? *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2007:76-86.
207. Anderson RH, Smerup M, Sanchez-Quintana D, Loukas M, Lunkenheimer PP. The three-dimensional arrangement of the myocytes in the ventricular walls. *Clin Anat.* 2009;22(1):64-76.
208. Arts T, Costa KD, Covell JW, McCulloch AD. Relating myocardial laminar architecture to shear strain and muscle fiber orientation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(5):H2222-9.

209. LeGrice IJ, Smaill BH, Chai LZ, Edgar SG, Gavin JB, Hunter PJ. Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. *Am J Physiol.* 1995;269(2 Pt 2):H571-82.
210. Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Castella M, Torrent-Guasp F, et al. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. IV. Concepts of dynamic function from the normal macroscopic helical structure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):342-57.
211. Buckberg GD, Coghlan HC, Hoffman JI, Torrent-Guasp F. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VII. Critical importance of septum for right ventricular function. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):402-16.
212. Buckberg GD, Coghlan HC, Torrent-Guasp F. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VI. Geometric concepts of heart failure and use for structural correction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):386-401.
213. Buckberg GD, Coghlan HC, Torrent-Guasp F. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. V. Anatomic and physiologic considerations in the healthy and failing heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):358-85.
214. Torrent-Guasp F. [Structure and function of the heart]. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51(2):91-102.
215. Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, Carreras F, Flotats A, Carrio I, et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(2):389-92.
216. Torrent-Guasp F, Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, Coghlan HC, Gharib M. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):301-19.
217. Torrent-Guasp FF, Whimster WF, Redmann K. A silicone rubber mould of the heart. *Technol Health Care.* 1997;5(1-2):13-20.
218. Mall FP. On the muscular architecture of the ventricles of the human heart. *Am J Anat.* 1911;11(3):211-66.
219. Streeter D. Gross Morphology and Fiber Geometry of the Heart. In: Berne RM, SN, Geiger SR., editor. *Handbook of Physiology: The Cardiovascular System.* Vol. 1. Bethesda, MD.: American Physiology Society; 1979. p. 61-112.
220. Streeter DD, Jr., Vaishnav RN, Patel DJ, Spotnitz HM, Ross J, Jr., Sonnenblick EH. Stress distribution in the canine left ventricle during diastole and systole. *Biophys J.* 1970;10(4):345-63.
221. Coghlan HC, Coghlan AR, Buckberg GD, Gharib M, Cox JL. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. III. The electric spiral of the heart: The hypothesis of the anisotropic conducting matrix. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):333-41.
222. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet.* 1996;347(9011):1312-4.

223. Kevrekidis PG, Kevrekidis IG, Bishop AR, Titi ES. Continuum approach to discreteness. *Phys Rev E*. 2002;65(4 Pt 2B):046613.
224. Smaill BH, LeGrice IJ, Hooks DA, Pullan AJ, Caldwell BJ, Hunter PJ. Cardiac structure and electrical activation: models and measurement. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31(12):913-9.
225. Spach MS, Heidlage JF. The stochastic nature of cardiac propagation at a microscopic level. Electrical description of myocardial architecture and its application to conduction. *Circ Res*. 1995;76(3):366-80.
226. Buckberg GD, Schelbert H, Mahajan A. Cardiac motion and fiber shortening: the whole and its parts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:S145-9.
227. Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):iii3-iii7.
228. Smerup M, Nielsen E, Agger P, Frandsen J, Vestergaard-Poulsen P, Andersen J, et al. The three-dimensional arrangement of the myocytes aggregated together within the mammalian ventricular myocardium. *Anat Rec*. 2009;292(1):1-11.
229. Anderson RH, Ho SY, Redmann K, Sanchez-Quintana D, Lunkenheimer PP. The anatomical arrangement of the myocardial cells making up the ventricular mass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(4):517-25.
230. Buckberg GD. Architecture must document functional evidence to explain the living rhythm. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(2):202-9.
231. Lunkenheimer PP, Niederer P. Hierarchy and inhomogeneity in the systematic structure of the mammalian myocardium: towards a comprehensive view of cardiodynamics. *Technol Health Care*. 2012;20(5):423-34.
232. Sanchez-Quintana D, Climent V, Garcia-Martinez V, Rojo M, Hurlé JM. Spatial arrangement of the heart muscle fascicles and intramyocardial connective tissue in the Spanish fighting bull (*Bos taurus*). *J Anat*. 1994;184 (Pt 2):273-83.
233. Sanchez-Quintana D, Climent V, Ho SY, Anderson RH. Myoarchitecture and connective tissue in hearts with tricuspid atresia. *Heart*. 1999;81(2):182-91.
234. Squire JM. Architecture and function in the muscle sarcomere. *Curr Opin Struct Biol*. 1997;7(2):247-57.
235. Fink M, Niederer SA, Cherry EM, Fenton FH, Koivumaki JT, Seemann G, et al. Cardiac cell modelling: observations from the heart of the cardiac physiome project. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;104(1-3):2-21.
236. Grant RP. Notes on the Muscular Architecture of the Left Ventricle. *Circulation*. 1965;32:301-8.
237. Gregorio CC, Antin PB. To the heart of myofibril assembly. *Trends Cell Biol*. 2000;10(9):355-62.
238. Henle J. *Handbuch Der Systematischen Anatomie Des Menschen*. 4th Edition ed. Leipzig: Nabu Press; 1831.

239. Hildebrand R. Redensarten von der Würde eines Organs: Das Herz, ein Muskel. *Ann Anat.* 2004;186(1):1-12.
240. Ingels NB, Jr. Myocardial fiber architecture and left ventricular function. *Technol Health Care.* 1997;5(1-2):45-52.
241. Ross AA, Streeter DD, Jr. Myocardial fiber disarray. *Circulation.* 1979;60(6):1425-6.
242. Ross MA, Streeter DD, Jr. Nonuniform subendocardial fiber orientation in the normal macaque left ventricle. *Eur J Cardiol.* 1975;3(3):229-47.
243. Schmid P, Niederer P, Lunkenheimer PP, Torrent-Guasp F. The anisotropic structure of the human left and right ventricles. *Technol Health Care.* 1997;5(1-2):29-43.
244. Streeter D, Torrent-Guasp F. Geodesic paths in the left ventricle of the mammalian heart. *Circulation.* 1973;48(Suppl. 2):4-14.
245. Streeter DD, Ramon C. Muscle pathway geometry in the heart wall. *J Biomech Eng.* 1983;105(4):367-73.
246. Manasek FJ. Histogenesis of the embryonic myocardium. *Am J Cardiol.* 1970;25(2):149-68.
247. LeGrice IJ, Smaill BH, Chai LZ, Edgar SG, Gavin JB, Hunter PJ. Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. *Am J Physiol.* 1995;269(38):H571-82.
248. Mekkaoui C, Porayette P, Jackowski MP, Kostis WJ, Dai G, Sanders S, et al. Diffusion MRI tractography of the developing human fetal heart. *PLoS one.* 2013;8(8):e72795.
249. Sedmera D, Pexieder T, Hu N, Clark EB. Developmental changes in the myocardial architecture of the chick. *Anat Rec.* 1997;248(3):421-32.
250. Moorman AF, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev.* 2003;83(4):1223-67.
251. Manner J. Ontogenetic development of the helical heart: concepts and facts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S69-74.
252. Anderson RH, Ho SY, Sanchez-Quintana D, Redmann K, Lunkenheimer PP. Heuristic problems in defining the three-dimensional arrangement of the ventricular myocytes. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006;288(6):579-86.
253. Lombaert H, Peyrat JM, Croisille P, Rapacchi S, Fanton L, Cheriet F, et al. Human atlas of the cardiac fiber architecture: study on a healthy population. *IEEE Trans Med Imaging.* 2012;31(7):1436-47.
254. Kohl P, Noble D, Winslow RL, Hunter PJ. Computational modelling of biological systems: tools and visions. *Phil Trans R Soc Lond.* 2000;358(1766):579-610.
255. Pravdin SF, Berdyshev VI, Panfilov AV, Katsnelson LB, Solovyova O, Markhasin VS. Mathematical model of the anatomy and fibre orientation field of the left ventricle of the heart. *Biomed Eng Online.* 2013;12:54.

256. Kresh JY, Armour JA. The heart as a self-regulating system: integration of homeodynamic mechanisms. *Technol Health Care*. 1997;5(1-2):159-69.
257. Zhukov L, Barr AH. Heart-muscle fiber reconstruction from diffusion tensor MRI. Visualization, 2003 VIS 2003 IEEE; 24-24 Oct. 2003:2003. p. 597-602.
258. Rohmer D, Sitek A, Gullberg GT. Reconstruction and visualization of fiber and laminar structure in the normal human heart from ex vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTMRI) data. *Invest Radiol*. 2007;42(11):777-89.
259. Mekkaoui C, Huang S, Chen HH, Dai G, Reese TG, Kostis WJ, et al. Fiber architecture in remodeled myocardium revealed with a quantitative diffusion CMR tractography framework and histological validation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:70.
260. Rapoport DL. On the Fusion of Physics and Klein Bottle Logic in Biology, Embryogenesis and Evolution. *NeuroQuantology*. 2011;9(4):842-6.
261. Niamsup P. A Note on the Characteristics of Möbius Transformations. *J Math Anal Appl*. 2000;248(1):203-15.
262. Adhyapak SM, Parachuri VR. Lessons from a mathematical hypothesis - modification of the endoventricular circular patch plasty. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(6):945-51.
263. Glass L, Hunter P. There is a theory of heart. *Physica D*. 1990;43(1):1-16.
264. Hunter PJ. The IUPS Physiome Project: a framework for computational physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2004;85(2-3):551-69.
265. Benítez A GM, Sarasquete MC, González de Canales ML, Benitez A. Activación eléctrica cardiovascular longitudinal y continua. La circulación eléctrica. *Cardiol Extrahosp*. 2003;3(1):4-12.
266. Hayabuchi Y, Sakata M, Kagami S. Assessment of the Helical Ventricular Myocardial Band Using Standard Echocardiography. *Echocardiogr-J Card*. 2014.
267. Ballester-Rodes M, Flotats A, Torrent-Guasp F, Ballester-Alomar M, Carreras F, Ferreira A, et al. Base-to-apex ventricular activation: Fourier studies in 29 normal individuals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(12):1481-3.
268. Coghlan HC, Coghlan AR, Buckberg GD, Cox JL. 'The electrical spiral of the heart': its role in the helical continuum. The hypothesis of the anisotropic conducting matrix. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:S178-87.
269. Ballester-Rodes M, Flotats A, Torrent-Guasp F, Carrio-Gasset I, Ballester-Alomar M, Carreras F, et al. The sequence of regional ventricular motion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:S139-44.
270. Buckberg GD, Castella M, Gharib M, Saleh S. Structure/function interface with sequential shortening of basal and apical components of the myocardial band. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:S75-97.

271. Castella M, Buckberg GD, Saleh S, Gharib M. Structure function interface with sequential shortening of basal and apical components of the myocardial band. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(6):980-7.
272. Brecher GA. Critical review of recent work on ventricular diastolic suction. *Circ Res.* 1958;6(5):554-66.
273. Cosin Aguilar JA, Hernandez Martinez A, Teresa Tuzon Segarra M, Agüero Ramon-Llin J, Torrent-Guasp F. Experimental Study of the so Called Left Ventricular Isovolumic Relaxation Phase. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(4):392-9.
274. Buckberg GD, Castella M, Gharib M, Saleh S. Active myocyte shortening during the 'isovolumetric relaxation' phase of diastole is responsible for ventricular suction; 'systolic ventricular filling'. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S98-106.
275. Hoffman JJ, Mahajan A, Coghlan C, Saleh S, Buckberg GD. A new look at diastole. *Heart Fail Clin.* 2008;4(3):347-60.
276. Buckberg GD. The structure and function of the healthy helical and failing spherical heart. Overview: the ventricular band and its surgical implications. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13(4):298-300.
277. Perez-Pomares JM, Gonzalez-Rosa JM, Munoz-Chapuli R. Building the vertebrate heart - an evolutionary approach to cardiac development. *The International journal of developmental biology.* 2009;53(8-10):1427-43.
278. Yacoub MH. Two Hearts That Beat as One. *Circulation.* 1995;92(2):156-7.
279. Stadtfeld M, Ye M, Graf T. Identification of interventricular septum precursor cells in the mouse embryo. *Dev Biol.* 2007;302(1):195-207.
280. Flachskampf FA, Voigt JU. The interventricular septum is functionally bilayered: a fresh look at a well known structure. *Heart.* 2005;91(10):1260-1.
281. Corno A, Kocica M, Moore S, Sutherland H, Alphonso N, Jarvis J. Inter-ventricular septum: New observations on the structure and function coupling. *Basic Appl Myol.* 2009;19(1):41-8.
282. Franco D, Meilhac SM, Christoffels VM, Kispert A, Buckingham M, Kelly RG. Left and right ventricular contributions to the formation of the interventricular septum in the mouse heart. *Dev Biol.* 2006;294(2):366-75.
283. Feigenbaum H. *Echocardiography.* 3rd ed. ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1981. p. 454.
284. Cucchini F, Di Donato M, Marelli GL, Rigatelli G, Volta G, Barbaresi F, et al. Myocardial "bridges". A new pathogenetic problem in angina without coronary obstruction. *G Ital Cardiol.* 1976;6(7):1166-76.
285. Corno AF. Ventricular myocardial band and Ross operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(6):1128; author reply -9.
286. Buckberg GD, Group R. The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S272-8.

287. Saleh S, Liakopoulos OJ, Buckberg GD. The septal motor of biventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S126-38.
288. Kusakari Y, Xiao CY, Himes N, Kinsella SD, Takahashi M, Rosenzweig A, et al. Myocyte injury along myofibers in left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2009;9(6):951-5.
289. Nagamine H, Sawa S, Hara H, Ikeda C, Shimada M, Watanabe G. Barium-enhanced imaging of the coronary vasculature of the porcine myocardium: empirical investigation into the theory of the ventricular myocardial band. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55(11):450-4.
290. Nagamine H, Sawa S, Ikeda C, Shimada M. Ventricular myocardial band and coronary artery systems. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(4):741.
291. Gao C, Ye W, Li L. Three-dimension structure of ventricular myocardial fibers after myocardial infarction. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:116.
292. Kocica MJ, Ristic M, Cvetkovic D, Soskic L, Nestorovic E, Corno AF, et al. Three-layered ventricular septum of the helical heart: functional anatomy and clinical relevance. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8(Suppl 1):O106-O.
293. Buckberg GD, Group R. Form versus disease: optimizing geometry during ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S238-44.
294. Aziz S, Athanasuleas C, Raman J. Left Ventricular Reconstruction in Ischemic Cardiomyopathy. In: Baliga RR, Pitt B, Raman J, Givertz MM, editors. *Management of Heart Failure: Volume 2: Surgical.* London: Springer; 2008. p. 137-51.
295. Conte JV. Ventricular Remodeling for Ischemic Cardiomyopathy and Ventricular Asynergy Post Myocardial Infarction. In: Morgan JA, Naka Y, editors. *Surgical Treatment for Advanced Heart Failure.* London: Springer; 2013. p. 63-70.
296. Dor V. Left Ventricular Reconstruction for Ischemic Heart Failure. In: Fang JC, Couper GS, editors. *Surgical Management of Congestive Heart Failure.* Totowa, NJ: Humana Press; 2007. p. 279-99.
297. Menicanti L, Castelvechio S. Left Ventricular Remodelling Surgery. In: Moorjani N, Ohri SK, Wechsler A, editors. *Cardiac Surgery: Recent Advances and Techniques.* Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2013. p. 147-60.
298. Pepper JR. Revascularization and remodelling surgery. In: McDonagh TA, Gardner RS, Clark AL, Dargie H, editors. *Oxford Textbook of Heart Failure.* New York: OUP Oxford; 2011. p. 529-36.
299. Kieser TM. The left ventricle: to reconstruct or not--lessons from the STICH trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(3):784.
300. Suma H, Anyanwu AC. Current status of surgical ventricular restoration for ischemic cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;24(4):294-301.
301. Conte J. An indictment of the STICH trial: "True, true, and unrelated". *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(5):491-6.

302. Di Donato M, Castelvechchio S, Kukulski T, Bussadori C, Giacomazzi F, Frigiola A, et al. Surgical ventricular restoration: left ventricular shape influence on cardiac function, clinical status, and survival. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(2):455-61.
303. Yamaguchi A, Adachi H, Kawahito K, Murata S, Ino T. Left ventricular reconstruction benefits patients with dilated ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):456-61.
304. Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Fruhbeck G. Beyond BMI--phenotyping the obesities. *Obes Facts.* 2014;7(5):322-8.
305. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635-701.
306. Di Donato M, Dabic P, Castelvechchio S, Santambrogio C, Brankovic J, Collarini L, et al. Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index and 'new' conicity index comparisons. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29 Suppl 1:S225-30.
307. Braun J, van de Veire NR, Klautz RJ, Versteegh MI, Holman ER, Westenberg JJ, et al. Restrictive mitral annuloplasty cures ischemic mitral regurgitation and heart failure. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(2):430-6; discussion 6-7.
308. Matsui Y, Suto Y, Shimura S, Fukada Y, Naito Y, Yasuda K, et al. Impact of papillary muscles approximation on the adequacy of mitral coaptation in functional mitral regurgitation due to dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;11(3):164-71.
309. Rama A, Praschker L, Barreda E, Gandjbakhch I. Papillary muscle approximation for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(6):2130-1.
310. Wakasa S, Kubota S, Shingu Y, Ooka T, Tachibana T, Matsui Y. The extent of papillary muscle approximation affects mortality and durability of mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9(1):98.
311. Conte JV. Surgical ventricular restoration: technique and outcomes. *Congest Heart Fail.* 2004;10(5):248-51.
312. Seevangayagam S, Buxton B. Surgical Techniques for Internal Thoracic Artery Grafting. In: Cooley DA, He GW, editors. *Arterial Grafting for Coronary Artery Bypass Surgery.* Berlin: Springer; 2006. p. 97-104.
313. Fedak PW, McCarthy PM, Bonow RO. Evolving concepts and technologies in mitral valve repair. *Circulation.* 2008;117(7):963-74.
314. Glower DD. Surgical approaches to mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(15):1315-22.

315. Minakata K, Yamazaki K, Miwa S, Funamoto M, Kumagai M, Marui A, et al. Ventricular Approach for Functional Mitral Regurgitation in Cardiomyopathy. *World J Cardiovasc Surg.* 2013;3(1):8-14.
316. Dor V. Left ventricular aneurysms: the endoventricular circular patch plasty. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;9(2):123-30.
317. Dor V. Left ventricular restoration by endoventricular circular patch plasty (EVCPP). *Z Kardiol.* 2000;89 Suppl 7:70-5.
318. Dor V. The endoventricular circular patch plasty ("Dor procedure") in ischemic akinetic dilated ventricles. *Heart Fail Rev.* 2001;6(3):187-93.
319. Best WR, Cowper DC. The ratio of observed-to-expected mortality as a quality of care indicator in non-surgical VA patients. *Med Care.* 1994;32(4):390-400.
320. Nakamura T. Surgical ventricular restoration: who really benefits? *Ann Thorac Surg.* 2009;88(2):708-9; author reply 9.
321. Isomura T, Hoshino J, Fukada Y, Kitamura A, Katahira S, Kondo T, et al. Volume reduction rate by surgical ventricular restoration determines late outcome in ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):423-31.
322. Katz AM. The "modern" view of heart failure: how did we get here? *Circ Heart Fail.* 2008;1(1):63-71.
323. Bertillon J, United S, Commission internationale chargée de reviser les nomenclatures n. International classification of causes of sickness and death. Washington: Govt. print. off.; 1910. 146 p. p.
324. Snyder ML, Love SA, Sorlie PD, Rosamond WD, Antini C, Metcalf PA, et al. Redistribution of heart failure as the cause of death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Popul Health Metr.* 2014;12(1):10.
325. Hernandez AF, Velazquez EJ, Dullum MK, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED. Contemporary performance of surgical ventricular restoration procedures: data from the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database. *Am Heart J.* 2006;152(3):494-9.
326. McCarthy PM, McGee EC. Ventricular reconstruction and device therapies for cardiomyopathy patients. In: McCarthy PM, Young JB, editors. *Heart Failure: A Combined Medical and Surgical Approach.* Oxford: Wiley; 2008. p. 174-91.
327. Raman J. Modifications of the Dor Procedure and Failure Modes of the Procedure. In: Baliga RR, Pitt B, Raman J, Givertz MM, editors. *Management of Heart Failure: Volume 2: Surgical.* London: Springer; 2008. p. 152-60.
328. Prucz RB, Weiss ES, Patel ND, Nwakanma LU, Baumgartner WA, Conte JV. Coronary artery bypass grafting with or without surgical ventricular restoration: a comparison. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(3):806-14; discussion -14.
329. Tulner SA, Bax JJ, Bleeker GB, Steendijk P, Klautz RJ, Holman ER, et al. Beneficial hemodynamic and clinical effects of surgical ventricular restoration in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1721-7.

330. Isomura T. Surgical left ventricular reconstruction. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(5):315-25.
331. Doenst T. Surgical approaches to left ventricular reconstruction: a matter of perspective. *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):15-25.
332. Matsui Y, Arai H, Isomura T, Kokaji K, Kobayashi J, Komiya T, et al. Early and Long-term Results of Left Ventriculoplasty for Ischemic Cardiomyopathy-Japanese Multicenter Study. *J Card Fail*. 2011;17(9, Supplement):S137.
333. Klein P, Bax JJ, Shaw LJ, Feringa HH, Versteegh MI, Dion RA, et al. Early and late outcome of left ventricular reconstruction surgery in ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(6):1149-57.
334. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med*. 2009;360(17):1705-17.
335. Williams JA, Patel ND, Nwakanma LU, Conte JV. Outcomes following surgical ventricular restoration in elderly patients with congestive heart failure. *The American journal of geriatric cardiology*. 2007;16(2):67-75.
336. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di Donato M, et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1439-45.
337. Wakasa S, Matsui Y, Isomura T, Takanashi S, Yamaguchi A, Komiya T, et al. Risk scores for predicting mortality after surgical ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy: results of a Japanese multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(6):1868-74.
338. Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, DeLong ER, O'Connor GT, Luepker RV, et al. Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Working Group Panel on the Cooperative CABG Database Project. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1478-87.
339. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(4):1045-52.
340. Castelvechio S, Ranucci M, Di Donato M, Menicanti L. Diabetes mellitus and long-term outcome in heart failure patients after surgical ventricular restoration. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1451-6.
341. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30-41.
342. O'Neill JO, Starling RC, McCarthy PM, Albert NM, Lytle BW, Navia J, et al. The impact of left ventricular reconstruction on survival in patients with ischemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(5):753-9.
343. Ribeiro GA, Antoniali F, Lopes MM, Costa CE, Albuquerque AN, Franchini KG. Left ventricular reconstruction brings benefit for patients with ischemic cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2006;12(3):189-94.

344. Ribeiro GA, da Costa CE, Lopes MM, Albuquerque AN, Antoniali F, Reinert GA, et al. Left ventricular reconstruction benefits patients with ischemic cardiomyopathy and non-viable myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(2):196-201.
345. Wakasa S, Matsui Y, Isomura T, Takanashi S, Yamaguchi A, Komiya T, et al. Impact of left ventricular remodelling on outcomes after left ventriculoplasty for ischaemic cardiomyopathy: Japanese surgical ventricular reconstruction group experience. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2013;16(6):785-91.
346. D'Mello M, Kurudamannil AA, Reddy DJ, Raju PS. Postmyocardial infarction left ventricular dysfunction - assessment and follow up of patients undergoing surgical ventricular restoration by the endoventricular patchplasty. *Indian Heart J.* 2013;65(1):17-23.
347. Witkowski TG, ten Brinke EA, Delgado V, Ng AC, Bertini M, Marsan NA, et al. Surgical ventricular restoration for patients with ischemic heart failure: determinants of two-year survival. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):491-8.
348. Sartipy U, Albage A, Lindblom D. Risk factors for mortality and hospital re-admission after surgical ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(5):762-9.
349. Marchenko A, Chernyavsky A, Efendiev V, Volokitina T, Karaskov A. Results of coronary artery bypass grafting alone and combined with surgical ventricular reconstruction for ischemic heart failure. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2011;13(1):46-51.
350. Dzemali O, Risteski P, Bakhtiary F, Singer E, Zierer A, Kleine P, et al. Surgical left ventricular remodeling leads to better long-term survival and exercise tolerance than coronary artery bypass grafting alone in patients with moderate ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(3):663-8.
351. Dor V, Sabatier M, Montiglio F, Civaia F, DiDonato M. Endoventricular patch reconstruction of ischemic failing ventricle. a single center with 20 years experience. advantages of magnetic resonance imaging assessment. *Heart Fail Rev.* 2004;9(4):269-86.
352. Buckberg GD, Group R. Editorial comment: Surgical planning for surgical ventricular restoration involves decision options on form versus disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(5):1100-3.
353. Favalaro RG, Effler DB, Groves LK, Westcott RN, Suarez E, Lozada J. Ventricular aneurysm--clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1968;6(3):227-45.
354. Sbokos CG, Monro JL, Ross JK. Elective operations for post-infarction left ventricular aneurysms. *Thorax.* 1976;31(1):55-62.
355. Froehlich RT, Falsetti HL, Doty DB, Marcus ML. Prospective study of surgery for left ventricular aneurysm. *Am J Cardiol.* 1980;45(5):923-31.
356. Jais JM, Marchand M, de Riberolles C, Dubuis C, Neveux JY, Hazan E. Surgery of post-myocardial infarction scars. Early and late results in 70 patients. *Br Heart J.* 1980;43(4):436-9.

357. Jones EL, Craver JM, Hurst JW, Bradford JA, Bone DK, Robinson PH, et al. Influence of left ventricular aneurysm on survival following the coronary bypass operation. *Ann Surg*. 1981;193(6):733-42.
358. Faxon DP, Myers WO, McCabe CH, Davis KB, Schaff HV, Wilson JW, et al. The influence of surgery on the natural history of angiographically documented left ventricular aneurysm: the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1986;74(1):110-8.
359. Cosgrove DM, Lytle BW, Taylor PC, Stewart RW, Golding LA, Mahfood S, et al. Ventricular aneurysm resection. Trends in surgical risk. *Circulation*. 1989;79(6 Pt 2):I97-101.
360. Farooq V, Brugaletta S, Serruys PW. The SYNTAX score and SYNTAX-based clinical risk scores. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23(2):99-105.
361. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2165-74.
362. Komeda M, David TE, Malik A, Ivanov J, Sun Z. Operative risks and long-term results of operation for left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(1):22-8; discussion 8-9.
363. Sinatra R, Macrina F, Braccio M, Melina G, Luzi G, Ruvolo G, et al. Left ventricular aneurysmectomy; comparison between two techniques; early and late results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;12(2):291-7.
364. Buckberg GD. Early and late results of left ventricular reconstruction in thin-walled chambers: is this our patient population? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(1):21-6.
365. Buckberg GD. Ventricular restoration--a surgical approach to reverse ventricular remodeling. *Heart Fail Rev*. 2004;9(4):233-9; discussion 347-51.
366. Katz MY, Kusakari Y, Aoyagi H, Higa JK, Xiao CY, Abdelkarim AZ, et al. Three-dimensional myocardial scarring along myofibers after coronary ischemia-reperfusion revealed by computerized images of histological assays. *Physiol Rep*. 2014;2(7).
367. Lloyd SG, Buckberg GD, Group tR. Use of cardiac magnetic resonance imaging in surgical ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(Supplement 1):S216-S24.
368. Schinkel AF, Poldermans D, Rizzello V, Vanoverschelde JL, Elhendy A, Boersma E, et al. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(2):385-90.
369. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993;87(3):755-63.

370. Vanoverschelde JL, Depre C, Gerber BL, Borgers M, Wijns W, Robert A, et al. Time course of functional recovery after coronary artery bypass graft surgery in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2000;85(12):1432-9.
371. Shahian DM, Jacobs JP, Edwards FH, Brennan JM, Dokholyan RS, Prager RL, et al. The society of thoracic surgeons national database. *Heart.* 2013;99(20):1494-501.
372. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):816-22; discussion 22-3.
373. Di Donato M, Toso A, Maioli M, Sabatier M, Stanley AWH, Jr., Dor V. Intermediate Survival and Predictors of Death After Surgical Ventricular Restoration. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 13(4):468-75.
374. Battaloglu B, Erdil N, Nisanoglu V. Left ventricular aneurysmal repair within 30 days after acute myocardial infarction: early and mid-term outcomes. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):154-9.
375. Bolooki H, DeMarchena E, Mallon SM, Katariya K, Barron M, Bolooki HM, et al. Factors affecting late survival after surgical remodeling of left ventricular aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):374-83; discussion 83-5.
376. Maxey TS, Reece TB, Ellman PI, Butler PD, Kern JA, Tribble CG, et al. Coronary artery bypass with ventricular restoration is superior to coronary artery bypass alone in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(2):428-34.
377. Wakasa S, Matsui Y, Isomura T, Takanashi S, Yamaguchi A, Komiya T, et al. Risk scores for predicting mortality after surgical ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy: results of a Japanese multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(6):1868-74, 74.e1-2.
378. Baciewicz PA, Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Cohen CL, Tao X, et al. Late follow-up after repair of left ventricular aneurysm and (usually) associated coronary bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1991;68(2):193-200.
379. Karthik S, Fabri BM. Left internal mammary artery usage in coronary artery bypass grafting: a measure of quality control. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88(4):367-9.
380. Menicanti L, Di Donato M, Frigiola A, Buckberg G, Santambrogio C, Ranucci M, et al. Ischemic mitral regurgitation: intraventricular papillary muscle imbrication without mitral ring during left ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(6):1041-50.
381. Chen WY, Wu FY, Shih CC, Lai ST, Hsu CP. Left ventricular aneurysm repair: a comparison of linear versus patch remodeling. *J Chin Med Assoc.* 2009;72(8):414-21.
382. Doss M, Martens S, Sayour S, Hemmer W. Long term follow up of left ventricular function after repair of left ventricular aneurysm. A comparison of linear closure versus patch plasty. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(4):783-5.

383. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):98-108.
384. Mickleborough LL, Merchant N, Ivanov J, Rao V, Carson S. Left ventricular reconstruction: Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(1):27-37.
385. Williams JA, Weiss ES, Patel ND, Nwakanma LU, Conte JV. Outcomes following surgical ventricular restoration for patients with clinically advanced congestive heart failure (New York Heart Association Class IV). *J Card Fail*. 2007;13(6):431-6.
386. Babuty D, Lab MJ. Mechanoelectric contributions to sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 2001;50(2):270-9.
387. Di Donato M, Sabatier M, Menicanti L, Dor V. Incidence of ventricular arrhythmias after left ventricular reconstructive surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(2):289-91; discussion 92-3.
388. DiDonato M, Sabatier M, Dor V, Buckberg G. Ventricular arrhythmias after LV remodelling: surgical ventricular restoration or ICD? *Heart Fail Rev*. 2004;9(4):299-306; discussion 47-51.
389. Dor V, Sabatier M, Montiglio F, Rossi P, Toso A, Di Donato M. Results of nonguided subtotal endocardectomy associated with left ventricular reconstruction in patients with ischemic ventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(5):1301-7; discussion 7-8.
390. Baravelli M, Cattaneo P, Rossi A, Rossi MC, Fantoni C, Picozzi A, et al. Low-risk profile for malignant ventricular arrhythmias and sudden cardiac death after surgical ventricular reconstruction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(9):1054-62.
391. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
392. O'Neill JO, Starling RC, Khaykin Y, McCarthy PM, Young JB, Hail M, et al. Residual high incidence of ventricular arrhythmias after left ventricular reconstructive surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(5):1250-6.
393. O'Brien SM, Shahian DM, DeLong ER, Normand SL, Edwards FH, Ferraris VA, et al. Quality measurement in adult cardiac surgery: part 2--Statistical considerations in composite measure scoring and provider rating. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(4 Suppl):S13-26.
394. Shahian DM, Edwards FH, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, et al. Quality measurement in adult cardiac surgery: part 1--Conceptual framework and measure selection. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(4 Suppl):S3-12.
395. Peterson ED, DeLong ER, Masoudi FA, O'Brien SM, Peterson PN, Rumsfeld JS, et al. ACCF/AHA 2010 Position Statement on Composite Measures for Healthcare Performance Assessment: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing

- Committee to develop a position statement on composite measures). *Circulation*. 2010;121(15):1780-91.
396. Jaber WA, Lennon RJ, Mathew V, Holmes DR, Jr., Lerman A, Rihal CS. Application of evidence-based medical therapy is associated with improved outcomes after percutaneous coronary intervention and is a valid quality indicator. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1473-8.
397. Jain S, Larsen T, Nasser M, Tandon I, David S. Continuous Quality Improvement: Adherence to Performance Measures - Implementation of Antiplatelet, Statin, Beta-Blocker and Angiotensin System Blockade Therapy Post Myocardial Infarction, Compliance with ACC/AHA Guidelines. *Int J Collab Res Internal Med Public Health*. 2013;5(7):552-60.
398. Marchenko AV, Cherniavsky AM, Volokitina TL, Alsov SA, Karaskov AM. Left ventricular dimension and shape after postinfarction aneurysm repair. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(3):475-80; discussion 80.
399. Balsam LB, Grossi EA. Surgical ventricular reconstruction has a role in surgical remodeling in patients with LV systolic dysfunction even post-STICH? *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(5):481-6.
400. Castelvechio S, Menicanti L, Donato MD. Surgical ventricular restoration to reverse left ventricular remodeling. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(1):15-23.
401. Cirillo M, Amaducci A, Brunelli F, Dalla Tomba M, Parrella P, Tasca G, et al. Determinants of postinfarction remodeling affect outcome and left ventricular geometry after surgical treatment of ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(6):1648-56.
402. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):392-406.
403. Yankey GK, Li T, Kilic A, Cheng G, Satpute A, Savai K, et al. Regional remodeling strain and its association with myocardial apoptosis after myocardial infarction in an ovine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(5):991-8, 8.e1-2.
404. Tsukashita M, Marui A, Nishina T, Yoshikawa E, Kanemitsu H, Wang J, et al. Spironolactone alleviates late cardiac remodeling after left ventricular restoration surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136(1):58-64.
405. Nomoto T, Nishina T, Miwa S, Tsuneyoshi H, Maruyama I, Nishimura K, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor helps prevent late remodeling after left ventricular aneurysm repair in rats. *Circulation*. 2002;106(12 Suppl 1):I115-9.
406. Twombly RC, Menocal NG. Louis Sullivan: The Poetry of Architecture: W.W. Norton & Company; 2000.
407. Bettex DA, Pretre R, Chassot PG. Is our heart a well-designed pump? The heart along animal evolution. *Eur Heart J*. 2014;35(34):2322-32.

408. Batista R. Partial left ventriculectomy--the Batista procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15 Suppl 1:S12-9; discussion S39-43.
409. Holubarch CJF. Geometrical considerations in (reverse) remodeling. In: Brett W, Todorov A, Zerkowski HR, editors. *Surgical Remodeling in Heart Failure: Alternative to Transplantation.* Darmstadt: Steinkopff; 2000. p. 67-82.
410. ten Brinke EA, Klautz RJ, Steendijk P. Balloon sizing in surgical ventricular restoration: what volume are we targeting? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(1):240-1.
411. Migrino RQ, Young JB, Ellis SG, White HD, Lundergan CF, Miller DP, et al. End-systolic volume index at 90 to 180 minutes into reperfusion therapy for acute myocardial infarction is a strong predictor of early and late mortality. The Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I Angiographic Investigators. *Circulation.* 1997;96(1):116-21.
412. Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Murata S, Kamio H, Okada M, et al. Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(2):434-8.
413. Braun J, Bax JJ, Versteegh MI, Voigt PG, Holman ER, Klautz RJ, et al. Preoperative left ventricular dimensions predict reverse remodeling following restrictive mitral annuloplasty in ischemic mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(5):847-53.
414. Dor V, Saab M, Coste P, Kornaszewska M, Montiglio F. Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;37(1):11-9.
415. Burkhoff D, Wechsler AS. Surgical ventricular remodeling: a balancing act on systolic and diastolic properties. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(3):459-63.
416. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, DiDonato M, et al. Surgical ventricular restoration: the RESTORE Group experience. *Heart Fail Rev.* 2004;9(4):287-97.
417. Buckberg GD, Athanasuleas CL, Wechsler AS, Beyersdorf F, Conte JV, Strobeck JE. The STICH trial unravelled. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1024-7.
418. Buckberg GD, Athanasuleas CL. The STICH trial: misguided conclusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(5):1060-4.e2.
419. Cherniavsky AM, Karaskov AM, Marchenko AV, Mikova NV. Preoperative modeling of an optimal left ventricle volume for surgical treatment of ventricular aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(4):777-82.
420. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, Sabatier M, Montiglio F. Favorable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(4):905-16.e1-4.
421. Buckberg GD. New technology and old responsibilities. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(3):472-4.

422. Buckberg GD. Imaging, models, and reality: a basis for anatomic-physiologic planning. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):243-5.
423. Buckberg GD, Castellá M, Gharib M, Saleh S. Structure/function interface with sequential shortening of basal and apical components of the myocardial band. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(Supplement 1):S75-S97.
424. Hartyanszky I, Toth A, Berta B, Polos M, Veres G, Merkely B, et al. Personalized surgical repair of left ventricular aneurysm with computer-assisted ventricular engineering dagger. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2014;19(5):801-6.
425. Adhyapak SM, Menon PG, Parachuri VR. Optimization of surgical ventricular restoration by in-silico simulations. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014.
426. Adhyapak SM, Menon PG, Parachuri VR, Gadabanahalli K, Bhat VR, Shetty V, et al. Restoration of optimal left ventricular apical geometry and rotation following surgical ventricular restoration using rectangular patch plasty technique: a pilot study using cardiac magnetic resonance. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2014;19(3):398-405.
427. Adhyapak SM, Menon PG, Rao Parachuri V. Restoration of optimal ellipsoid left ventricular geometry: lessons learnt from in silico surgical modelling. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2014;18(2):153-8.
428. Buckberg GD. Commonality of ischemic and dilated cardiomyopathy: laplace and ventricular restoration. *J Card Surg.* 1999;14(1):53-9.
429. Coghlan HC, Coghlan L. Cardiac Architecture: Gothic Versus Romanesque. A Cardiologist's View. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 13(4):417-30.
430. Grosberg A, Gharib M. Physiology in Phylogeny: Modeling of Mechanical Driving Forces in Cardiac Development. *Heart Fail Clin.* 4(3):247-59.
431. Grosberg A, Gharib M. A dynamic double helical band as a model for cardiac pumping. *Bioinspiration & biomimetics.* 2009;4(2):026003.
432. Sosnovik DE, Wang R, Dai G, Wang T, Aikawa E, Novikov M, et al. Diffusion spectrum MRI tractography reveals the presence of a complex network of residual myofibers in infarcted myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(3):206-12.
433. Kokaji K, Kudo M, Yozu R. Efficacy of surgical left ventricular restoration for the patients with ischemic cardiomyopathy; comparison with the surgical treatments for ischemic heart failure (STICH) trial. *Kyobu Geka.* 2011;64(11):1002-6.
434. Komeda M, Kimura A, Fukaya S, Kitamura H, Miwa S, Okawa Y. Surgical restoration of remodeled left ventricle; are the results of STICH trial justified?—exploration from clinical and experimental viewpoints. *J Jpn Coron Assoc.* 2012;18(3):270-7.
435. Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR, Bonow RO, Pellikka PA, Pohost GM, et al. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(5):1139-45.

436. Menicanti L, DiDonato M, Castelvechio S, Santambrogio C, Montericcio V, Frigiola A, et al. Functional ischemic mitral regurgitation in anterior ventricular remodeling: results of surgical ventricular restoration with and without mitral repair. *Heart Fail Rev.* 2004;9(4):317-27.
437. Menicanti L, Di Donato M. Surgical Ventricular Reconstruction and Mitral Regurgitation: What Have We Learned from 10 Years of Experience? *Semin Thorac Cardiovasc Surg.*13(4):496-503.
438. Buckberg GD, Coghlan HC, Hoffman JIE, Torrent-Guasp F. The Structure and Function of the Helical Heart and Its Buttress Wrapping. VII. Critical Importance of Septum for Right Ventricular Function. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.*13(4):402-16.
439. Buckberg G, Hoffman JI. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):3166-71.e1-4.
440. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, St John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(9):1450-5.
441. Damy T, Viallet C, Lairez O, Deswarte G, Paulino A, Maison P, et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):818-24.
442. Patel ND, Williams JA, Nwakanma LU, Waldron MM, Bluemke DA, Conte JV. Surgical ventricular restoration for advanced congestive heart failure: should pulmonary hypertension be a contraindication? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):879-88; discussion 88.
443. Garatti A, Castelvechio S, Di Mauro M, Bandera F, Guazzi M, Menicanti L. Impact of right ventricular dysfunction on the outcome of heart failure patients undergoing surgical ventricular reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(2):333-40.
444. Parolari A, Naliato M, Loardi C, Denti P, Trezzi M, Zanobini M, et al. Surgery of left ventricular aneurysm: a meta-analysis of early outcomes following different reconstruction techniques. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):2009-16.
445. Mark DB, Knight JD, Velazquez EJ, Howlett JG, Spertus JA, Djokovic LT, et al. Quality of life and economic outcomes with surgical ventricular reconstruction in ischemic heart failure: results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure trial. *Am Heart J.* 2009;157(5):837-44, 44.e1-3.
446. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Annals of internal medicine.* 2002;137(6):511-20.
447. Parachuri RV, Adhyapak SM. Recent Controversies: To STICH or Not to STICH? In: Parachuri RV, Adhyapak SM, editors. *Ventricular Geometry in Post-Myocardial Infarction Aneurysms: Implications for Surgical Ventricular Restoration.* London: Springer; 2012. p. 113-7.

448. Shroyer AL, Collins JF, Grover FL. Evaluating clinical applicability: the STICH trial's findings. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(6):508-9.
449. Schiller NB. Gaining respect for echocardiographic volumetric quantitation: observations on a study of the baseline echocardiography data from the STICH echocardiography core laboratory. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(3):337-40.
450. Subramanian H, Kunadian B, Dunning J. Is it worth performing surgical ventricular restoration in patients with ischemic cardiomyopathy and akinetic but non-aneurysmal segments in the left ventricle? *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2008;7(4):702-7.
451. Bonow RO. Surgical ventricular reconstruction for heart failure: is there life after STICH? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(7):771-3.
452. Goh S, Prior D, Newcomb A, McLellan A, Mack J, Callaghan S, et al. Surgical ventricular restoration procedure: single-center comparison of Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure (STICH) versus non-STICH patients. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(2):506-12.
453. Selvanayagam J, Westaby S, Channon K, Francis J, Eichhofer J, Saito S, et al. Images in cardiovascular medicine. Surgical left ventricular restoration: an extreme case. *Circulation*. 2003;107(10):e71.
454. Kočica M. [kocica@sezampro.com] "Re: Article follow-up" 11. septembar 2014. Privatni e-mail. (12. septembar 2014.).
455. Ross DN. Torrent-Guasp's anatomical legacy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(Supplement 1):S18-S20.
456. Austin Iii EH. The Ventricular Myocardial Band of Torrent-Guasp - The Controversy: An Editorial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2007;10(1):87-8.
457. Cosín Aguilar J. Francisco Torrent-Guasp (1931-2005). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(6):759-60.
458. Williams JA, Weiss ES, Patel ND, Nwakanma LU, Reeb BE, Conte JV. Surgical ventricular restoration versus cardiac transplantation: a comparison of cost, outcomes, and survival. *J Card Fail*. 2008;14(7):547-54.

IX - LISTA SKRAĆENICA I AKRONIMA

prema redosledu pojavljivanja u tekstu:

CVD	Kardiovaskularne bolesti (<i>eng. cardiovascular diseases</i>)
IHD	Ishemijska bolest srca (<i>eng. ischemic heart disease</i>)
HF	Insuficijencija srca (<i>eng. heart failure</i>)
HTx	Transplantacija srca (<i>eng. heart transplant</i>)
MCS	Mehanička potpora cirkulacije (<i>eng. mechanical circulatory support</i>)
ICM	Ishemijska kardiomiopatija (<i>eng. ischemic cardiomyopathy</i>)
SVR	Komorna restorativna hirurgija (<i>eng. surgical ventricular restoration</i>)
PVR	Postinfarktno ventrikularno remodelovanje
LV	Leva komora (<i>eng. left ventricle</i>)
HVMT	Helikoidna ventrikularna miokardna traka (<i>eng. helical ventricular myocardial band</i>)
MKP	Međukomorna pregrada (<i>eng. interventricular septum</i>)
ESC	Evropsko udruženje kardiologa (<i>eng. European Society for Cardiology</i>)
AHA	Američko udruženje za srce (<i>eng. American Heart Association</i>)
ACC	Američki koledž kardiologa (<i>eng. American College of Cardiology</i>)
HFSA	Američko udruženje za srčanu insuficijenciju (<i>eng. Heart Failure Society of America</i>)
sHF	Sistolna insuficijencija srca (<i>eng. systolic heart failure</i>)
dHF	Dijastolna insuficijencija srca (<i>eng. diastolic heart failure</i>)
DALY	Godine života korigovane u odnosu na nesposobnost (<i>eng. disability adjusted life years</i>)
ACS	Akutni koronarni sindrom (<i>acute coronary syndrome</i>)
MI	Infarkt miokarda (<i>eng. myocardial infarction</i>)
RS	Republika Srbija
WHO	Svetska zdravstvena organizacija (<i>eng. World Health Organization</i>)
ICD-10	Međunarodna klasifikacija bolesti (<i>eng. international classification of diseases</i>)
PCI	Perkutana koronarna intervencija (<i>eng. percutaneous coronary intervention</i>)
pPCI	Primarna PCI (<i>eng. primary PCI</i>)
LV-EF	Ejekciona frakcija LV (<i>eng. left ventricular ejection fraction</i>)
CABG	Koronarno arterijsko premoščavanje (<i>eng. coronary artery bypass grafting</i>)
LMCA	Glavno stablo leve koronarne arterije (<i>eng. left main coronary artery</i>)
LAD	Prednja descendenta grana leve koronarne arterije (<i>eng. left anterior descending</i>)
SMI	Asimptomatska miokardna ishemija (<i>eng. silent myocardial ischemia</i>)
SAP	Stabilna angina pectoris (<i>eng. stabile AP</i>)
NSAP	Nestabilna angina pectoris (<i>eng. non-stabile AP</i>)
NSTEMI	MI bez ST elevacije (<i>eng. non-ST-elevated MI</i>)
STEMI	MI sa ST elevacijom (<i>eng. ST-elevated MI</i>)
ECHO	Ehokardiohrafija
MR	Mitralna regurgitacija
NYHA	New York Heart Association
CCS	Canadian Cardiovascular Society
IVUS	Intravaskularni ultrazvuk (<i>eng. intravascular ultrasound</i>)

FFR	Frakciona rezerva protoka (<i>eng. fractional flow reserve</i>)
CAD index	Indeks koronarne arterijske bolesti (<i>eng. coronary artery disease index</i>)
PCWP	Okluzioni pritisak u plućnoj arteriji (<i>eng. pulmonary artery wedge pressure</i>)
RV	Desna komora (<i>eng. right ventricle</i>)
RAP	Pritisak u desnoj pretkomori (<i>eng. right atrial pressure</i>)
BNP	Moždani natriuretički peptid (<i>eng. brain natriuretic peptide</i>)
NT-proBNP	N-terminalni prohormon BNP-a
ACE-I	Inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima
ARB	Blokatori angiotenzinskih receptora
SPECT	Jednofotonska pozitron emisiona CT (<i>eng. Single Photon Emission CT</i>)
PET	Pozitron emisiona tomografija (<i>eng. Positron Emission Tomography</i>)
MRI	Magnetno rezonantna vizualizaciona dijagnostika (<i>eng. Magnetic Resonance Imaging</i>)
TT-ECHO	Transtorakalni ECHO
TE-ECHO	Transezofagusni ECHO
SECHO	Stres ECHO
CT	Kompjuterizovana tomografija
MDCT	Multidetektorska CT
LV-EDD	Dijametar LV na kraju dijastole
LV-ESD	Dijametar LV na kraju sistole
LV-EDV	Volumen LV na kraju dijastole
LV-ESV	Volumen LV na kraju sistole
EDVI, ESVI	Indeksirani dijastolni i sistolni volumeni LV (u odnosu na BSA)
LV-SI	Indeks sferičnosti
LV-ASI	Indeks apikalne sferičnosti
LA-DD	Dijametri leve pretkomore u dijastoli i sistoli
LA-SD	Dijametri leve pretkomore u dijastoli i sistoli
WMSI	Indeks pokretljivosti zidova LV (<i>eng. wall motion score index</i>)
LV-SV, CO	Udarni i minutni volumen LV (<i>eng. stroke volume, cardiac output</i>)
TAPSE	Amplituda pokreta trikuspidnog anulusa tokom sistole
PAPs	Sistolni pritisak u pulmonalnoj arteriji
SRS	Ukupni skor perfuzije u miru (<i>eng. summed rest score</i>)
SSS	Ukupni skor perfuzije u naporu (<i>eng. summed stress score</i>)
SDS	Ukupni diferencijalni skor (<i>eng. summed difference score</i>)
GFR	Brzina glomerularne filtracije (<i>eng. glomerular filtration rate</i>)
DT-MRI	Difuziono-tenzorna MRI (<i>eng. Difussion Tensor MRI</i>)
FDG	Fluoro-deoksi-glukoza
CFR	Rezerva koronarnog protoka (<i>eng. coronary flow reserve</i>)
OCT	Optička koherentna tomografija
BB	Blokatori β -adrenergičkih receptora
AAR	Antagonisti aldosteronskih receptora
DHP	Diuretici Henle-ove petlje
TD	Tiazidni diuretici
AAT	Antiagregaciona terapija
AKT	Antikoagulantna terapija
AM	Amiodaron
NT	Nitrati
H-ISDN	Kombinacija hidralazina i izosorbid-di-nitrata
STAT	Statini
DIG	Digoksin, Digitalis
CA	Kalcijumski antagonisti

NSAID	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi
LBBB	Blok leve grane Hiss-ovog snopa (<i>eng. left bundle branch block</i>)
CRT	Kardio-resinhronizaciona terapija
ICD	Implantabilni kardioverter-defibrilator
PM	Pacemaker
MVS	Hirurgija mitralne valvule (<i>eng. mitral valve surgery</i>)
RCT	Randomizirana kontrolisana studija (<i>eng. Randomized Controlled Trial</i>)
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
MV-RV	Regurgitantni volumen MV
MV-EROA	Efektivna površina regurgitantnog otvora MV
ECC	Ekstrakorporalna cirkulacija (<i>eng. extracorporeal circulation</i>)
LVA	Aneurizma leve komore (<i>eng. left ventricular aneurysm</i>)
CEVPP	Cirkularna endoventrikularna patch plastika
RIMA	Desna unutrašnja mamarna arterija (<i>eng. right internal mammary artery</i>)
LIMA	Leva unutrašnja mamarna arterija (<i>eng. left internal mammary artery</i>)
SVG	Graft venae saphenae magnae (<i>eng. saphenous vein graft</i>)
RESTORE	Reconstructive Endoventricular Surgery Returning Torsion Original Radius Elliptical Shape
3V	Vessel, valve, ventricle
SAVER	Surgical Anterior Ventricular Endocardial Restoration
TRISVR	Triple-target Surgical Ventricular Restoration
PLV	Parcijalna leva ventrikulektomija
KISS	Keep Fibers Orientation With Strip Patch Reshaping
LEVPP	Linearna endoventrikularna patch plastika
SANU	Srpska Akademija Nauka i Umetnosti
MUGA	Multi Gated Acquisition Scan
LCx	Cirkumfleksna grana leve koronarne arterije
BSA	Telesna površina (<i>eng. body surface area</i>)
BMI	Indeks telesne mase (<i>eng. body mass index</i>)
CI	Srčani indeks (<i>eng. cardiac index</i>)
SVR	Sistemska vaskularna rezistencija (<i>eng. systemic vascular resistention</i>)
PVR	Pulmonalna vaskularna rezistencija (<i>eng. pulmonary vascular resistention</i>)
TPG	Transpulmonalni gradijent (<i>eng. transpulmonary gradient</i>)
SvO₂	Saturacija kiseonika u mešanoj venskoj krvi
CPB	Kardio-pulmonalni bypass
ACC	Poprečna aortna kleme (<i>eng. aortic cross-clamp</i>)
VSD	Ventrikularni septalni defekt
ACT	Aktivirano vreme zgrušavanja (<i>eng. activated clotting time</i>)
MAP	Srednji arterijski pritisak
DM	Diabetes mellitus
LDL	Lipoproteini niske gustine (<i>eng. low density lipoproteins</i>)
HDL	Lipoproteini visoke gustine (<i>eng. high density lipoproteins</i>)
AV	Atrio-ventrikularni
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
DC	Jednosmerna struja (<i>eng. direct current</i>)
ICU	Jedinica intenzivne nege (<i>eng. intensive care unit</i>)
MOSF	Multiorganska sistemska slabost (<i>eng. multiorgan system failure</i>)
MoR	Količnik mortaliteta (<i>eng. mortality ratio</i>)
OS	Ukupno preživljavanje (<i>eng. overall survival</i>)
DFS	Preživljavanje bez naknadnih hospitalizacija (<i>eng. disease free survival</i>)
HBI	Hronična bubrežna insuficijencija

VES	Ventrikularna ekstrasistola
VT	Ventrikularna tahikardija
VF	Ventrikularna fibrilacija
AF	Atrijalna fibrilacija/flutter
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries
OEDVI	Optimalni LV-EDVI
LGE	Kasno Gadolinijumsko nakupljanje (<i>eng. late Gadolinium enhancement</i>)
CADVI	Dijastolni volumen indeks kontraktilnih delov miokarda
CAVE	Computer-assisted ventricular engineering
STS	Society of Thoracic Surgeons
IABP	Intra Aortic Balloon Pump
ECMO	Extra Corporeal Membrane Oxygenation
LVAD	Left Ventricular Assist Device
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
NIH	National Institute for Health

IX - PRILOZI

Prilog 1. "SVR Database" radni ekrani (Microsoft® Access)

Posebna baza podataka SVR pacijenata (MS Access) kreirana je za potrebe ove studije (Dr Mladen Kočica), kao i za buduću, kontinuiranu evidenciju i analizu rezultata SVR procedura.

SVR - Database
Mladen J. Kocica
Klinika za kardiokirurgiju
Klinički centar Srbije - Beograd
www.kocica.org
19 January, 2014
11:37

- Preoperativni parametri
- Operacija
- Intenzivna nega
- Postoperativni hospitalni parametri
- Rani follow up unutar 6 meseci
- Kasni follow up nakon 6 meseci
- End Point Query
- Quit

"You'll Never Walk Alone" ...

Preoperativni parametri

1. Demografski i antropometrijski podaci

Id
Prezime i ime
JMBG
Adresa
Telefon
Pošt
Protokol
Datum prijema
Datum operacije
Datum otpusta
Follow up meseci

Starost
Težina
Visina
BSA
BMI

2. Faktori rizika - prisustvo i izrazenost

Hereditet
Pušenje
Gojaznost
Hipertenzija
Diabetes mellitus
Dislipidemija
Pušenje - trajanje
Pušenje - intenzitet
Gojaznost - klasa
Sistolni TA
Dijastolni TA
glikoregulacija
Ukupni holesterol
LDL holesterol
HDL holesterol
Trigliceridi

3. Komorbiditet

Cerebrovaskularna bolest
Periferna vaskularna bolest
Hronična bolest pluća
Hronična bolest bubrega
Hronična bolest jetre
Hronična anemija
Sistemika-autosomsna bolest

4. Klinički status - svana slabost i angina

TO NYHA
TO CCS
5. Elektrofiziološki status

TO Sinusni ritam
TO Atrijalna fibrilacija-fluter
TO Komorne ekstrasistole
TO AV blok
TO LBB blok
TO RBB blok

6. Koronarni status

STEMI unutar 90 dana
NSTEMI unutar 90 dana
LAD - STEMI
LAD - NSTEMI
RCA - STEMI
RCA - NSTEMI
RCA - STEMI
RCA - NSTEMI
Ukupno MI
Ukupno STEMI
Ukupno NSTEMI
Prethodna fibrinolitička terapija
Prethodna PCI
Koronarnih arterija sa stenozom >50%
LAD TIMI gradus
LMCA stenoz >30%

7. ECHO parametri

Leva komora - LV
TO LVEDD
TO LVESD
TO LVEDV
TO LVESV
TO LVEDVI
TO LVESVI
TO LVEF
TO LV indeks (sfiričnosti)
LV asinergija %
Septum - debljina
Zadnji zid - debljina
LAD zona - tip asinergije
LAD zona - vijabilnost
LV tromb
Mitralna valvula - MV
TO Mitralna regurgitacija
Desna komora - RV
TO Sistolni PAP
TO TAPSE

8. Medicamentozna terapija

TO Beta blokator
TO ACE inhibitor
TO Aspirin
TO Statin
TO Spironeoliton
TO Amiodaron
TO Nitrat
TO Diuretik
TO Kardiotonik
TO Kalcijum blokator
TO Antikoagulant

9. Preoperativna procena rizika od mortaliteta

EuroSCORE
Parsonnet

Operacija

1. Opšti operativni parametri id <input type="text"/> Urgentnost <input type="text"/> Kritično preoperativno stanje <input type="checkbox"/>	3. Vessel - CABG Ukupno distalnih anastomoza <input type="text"/> IMA distalne anastomoze <input type="text"/> SVG distalne anastomoze <input type="text"/> Endarterektomije - broj <input type="text"/>
2. ECC i protekcija ECC trajanje <input type="text"/> ACC trajanje <input type="text"/> Srčana aktivnost <input type="text"/>	4. Venozne - SVR Dori sa EV patchom <input type="checkbox"/> Dori bez patcha <input type="checkbox"/> Linarna plicija <input type="checkbox"/> Batiza - modifikovan <input type="checkbox"/> Dupli EV patch - VIS <input type="checkbox"/>
	5. Valve - MVR Procedure na MV aparatu <input type="checkbox"/> Imbrikacija papirarnih mišica <input type="checkbox"/> Alfieri <input type="checkbox"/> MV anuloplastika <input type="checkbox"/>
	6. Dodatne procedure Dodatne procedure <input type="checkbox"/> Perikardna adhezioza <input type="checkbox"/> LV tromboektomija <input type="checkbox"/> Aortna valvula - zamena <input type="checkbox"/> Ushodna aorta - zamena <input type="checkbox"/>

Intenzivna nega

1. Opšti ICU parametri id <input type="text"/> Vreme u ICU <input type="text"/>	2. ICU komplikacije Rvrenje <input type="checkbox"/> Infarkt miokarda <input type="checkbox"/> Cerebrovaskularni insult <input type="checkbox"/> Dijaliza <input type="checkbox"/> Infekcija <input type="checkbox"/> Sepsa <input type="checkbox"/> MOSE <input type="checkbox"/>
2. Vitalni ICU parametri Hemodinamska potpora <input type="checkbox"/> Prolongirana mehanička ventilacija <input type="checkbox"/> Elektrofiziološka potpora <input type="checkbox"/>	

Postoperativni hospitalni parametri

1. Metod hospitalnog lečenja id <input type="text"/> Ukupno trajanje hospitalizaci <input type="text"/> Preoperativno vreme <input type="text"/> Postoperativno vreme <input type="text"/> Operativni mortalitet <input type="checkbox"/> Hospitalni mortalitet <input type="checkbox"/> Hospitalni mortalitet - uzrok <input type="text"/>	4. ECHO parametri Leva komora - LV TL LV EDO <input type="text"/> TL LV ESD <input type="text"/> TL LV EDV <input type="text"/> TL LV ESV <input type="text"/> TL LV EDVI <input type="text"/> TL LV ESVI <input type="text"/> TL LV EF <input type="text"/> TL LV indeks sfericnosti <input type="text"/> Mitralna valvula - MV TL Mitralna regurgitacija <input type="text"/> Desna komora - RV TL Sistolni PAP <input type="text"/> TL TAPSE <input type="text"/>	5. Medicinska terapija TI beta blokator <input type="checkbox"/> TI ACE inhibitor <input type="checkbox"/> TI Agistin <input type="checkbox"/> TI Statin <input type="checkbox"/> TI Spirinoliton <input type="checkbox"/> TI Amiodaren <input type="checkbox"/> TI Nitrat <input type="checkbox"/> TI Diuretik <input type="checkbox"/> TI Kardiotonik <input type="checkbox"/> TI Kalcijum blokator <input type="checkbox"/> TI Antikoagulant <input type="checkbox"/>
2. Klinički status - srčana slabost i angina TI NYHA <input type="text"/> TI CCS <input type="text"/>		
3. Elektrofiziološki status TI sinuzni ritam <input type="checkbox"/> TI Atrijalna fibrilacija-fluter <input type="checkbox"/> TI Komorne ekstrasistole <input type="checkbox"/> TI AV blok <input type="checkbox"/> TI LBB blok <input type="checkbox"/> TI RBB blok <input type="checkbox"/>		

Rani follow up unutar 6 meseci

1. Ishod unutar ranog FUP perioda

id:

Vreme FUP kontrole:

Mortalitet:

Mortalitet - uzroci:

Hospitalizacije:

Hospitalizacije - uzroci:

2. Klinički status - srčana slabost / angina

T2 NYHA:

T2 CCS:

3. Elektrofiziološki status

T2 Sinusni ritam:

T2 Atrijalna fibrilacija/ flutter:

T2 Komorna ekstrasistole:

T2 AV blok:

T2 LBB blok:

T2 RBB blok:

4. ECHO parametri

Leva komora - LV

T2 LVEDD:

T2 LVED:

T2 LVEDV:

T2 LVEsV:

T2 LVEDVl:

T2 LVEsVl:

T2 LVEF:

T2 LV indeks sferičnosti:

Mitralna valvula - MV

T2 Mitralna regurgitacija:

Desna komora - RV

T2 Sistolni PAP:

T2 TAPSE:

5. Medicamentozna terapija

T2 Beta blokator:

T2 ACE inhibitor:

T2 Aspirin:

T2 Statin:

T2 Spironolakton:

T2 Amiodaron:

T2 Nitrat:

T2 Diuretik:

T2 Kardiotonik:

T2 Kalcijum blokator:

T2 Antiagregans:

Kasni follow up nakon 6 meseci

1. Ishod unutar kasnog FUP perioda

id:

Vreme FUP kontrole:

Mortalitet:

Mortalitet - uzroci:

Hospitalizacije:

Hospitalizacije - uzroci:

2. Klinički status - srčana slabost / angina

T3 NYHA:

T3 CCS:

3. Elektrofiziološki status

T3 Sinusni ritam:

T3 Atrijalna fibrilacija/ flutter:

T3 Komorna ekstrasistole:

T3 AV blok:

T3 LBB blok:

T3 RBB blok:

4. ECHO parametri

Leva komora - LV

T3 LVEDD:

T3 LVED:

T3 LVEDV:

T3 LVEsV:

T3 LVEDVl:

T3 LVEsVl:

T3 LVEF:

T3 LV indeks sferičnosti:

Mitralna valvula - MV

T3 Mitralna regurgitacija:

Desna komora - RV

T3 Sistolni PAP:

T3 TAPSE:

5. Medicamentozna terapija

T3 Beta blokator:

T3 ACE inhibitor:

T3 Aspirin:

T3 Statin:

T3 Spironolakton:

T2 Amiodaron:

T3 Nitrat:

T3 Diuretik:

T3 Kardiotonik:

T3 Kalcijum blokator:

T3 Antiagregans:

Beleške

End Point Query

id:

Prezime i ime:

BSA:

1. Klinički status	Preoperativno	Postoperativno	Rani FUP	Kasni FUP
NYHA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CCS	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Elektrofiziološki status	Preoperativno	Postoperativno	Rani FUP	Kasni FUP
Sinusni ritam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atrijalna fibrilacija/ flutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Komorna ekstrasistole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AV blok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LBB blok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RBB blok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. ECHO parametri	Preoperativno	Postoperativno	Rani FUP	Kasni FUP
Leva komora				
LVEDD	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVED	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVEDV	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVEsV	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVEDVl	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVEsVl	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVEF	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LV indeks sferičnosti	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mitralna valvula				
Mitralna regurgitacija	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Desna komora				
Sistolni PAP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TAPSE	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

4. Ishod

Operativni mortalitet:

Hospitalni mortalitet:

Hospitalni mortalitet - uzrok:

Rani FUP Mortalitet:

Rani FUP Mortalitet - uzroci:

Rani FUP Hospitalizacije:

Rani FUP Hospitalizacije - uzroci:

Kasni FUP Mortalitet:

Kasni FUP Mortalitet - uzroci:

Kasni FUP Hospitalizacije:

Kasni FUP Hospitalizacije - uzroci:

Prilog 2. "EuroScore Parsonnet" kalkulator (Microsoft® Access)

EuroSCORE & Parsonnet Logistic Risk Assessments Of Cardiac Surgery, Version 11.

Dostupno na: <http://www.zunis.org/Risk%20of%20Cardiac%20Surgery.htm>).

EUROSCORE & Parsonnet Logistic Risk Assessments Of Cardiac Surgery	
Please Note: As you use this calculator, you are simultaneously calculating 2 different Risk Scores. The EUROSCORE and Parsonnet scores use different variables, as indicated in the far left-hand column. Please pay attention to this as you proceed.	
E,P Age in years	20
E,P Sex	Female
CLINICAL RISKS	
P Smoker	No
P Hypercholesterolemia	No
P Hypertension	No
P Diabetes	No
P Obesity	No
P Family History of CHD	No
CLINICAL FEATURES & COMORBIDITY	
P Aortic Valve Disease	No
P Mitral Valve Disease	No
E LV Ejection Fraction in %	50
E Serum creatinine > 2.26 mg%	No
E C.O.P.D.	No
E Systolic PAP > 60 mmHg	No
E Unstable angina	No
E Recent myocardial infarction (< 90 days)	No
P LV Aneurysm	No
P Preop IABP	No
E Active endocarditis	No
E Neurological dysfunction	No
E Extracardiac arteriopathy	No
E,P Previous cardiac surgery	No
E,P Critical preoperative state	No
TYPE OF SURGERY	
E Emergency (within 24hrs)	No
E,P Other than isolated C.A.B.G.	No
E Surgery on thoracic aorta	No
E Postinfarct septal rupture	No
EUROSCORE predicted mortality (logistic)	1.1%
Parsonnet predicted 30 day mortality	0.3%
<p>Nashef SAM et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). European Journal of Cardio-thoracic Surgery 1999;16:9-13</p> <p>Parsonnet V et al. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. Circulation. 1989;79:13-12</p> <p>Designed by Dr John Bayliss (1999-2002) v11 West Hertfordshire Cardiology HTML transfer by Dr. John Coyle</p>	

Prilog 3. Pregledna tabela i spisak referenci odabranih publikovanih studija o SVR kod pacijenata sa ICM

No	Godina	SVR Studija	No	pFUP (meseći)	LV-ESVI (mL / m ²)			LV-EF (%)		Mortalitet*	Preživljavanje [‡] (period)	Period
					Preop.	Postop.	% Red.	Preop.	Postop.			
1.	2005.	Ribeiro et al. ⁽¹⁾	39	24	107	62	42%	30%	46%	2.6%	97%	NR
2.	2006.	Ribeiro et al. ⁽²⁾	63	24	118	73	48%	29%	41%	4.7%	96%	NR
3.	2009.	Jones et al. (STICH-II) ⁽³⁾	454 [†]	48	83	67	19%	28%	NR	6.0%	68%	2002. - 2007.
4.	2011.	Marchenko et al. (Post STICH) ⁽⁴⁾	116	31	96	66	31%	32%	39%	3.5%	78%	2005. - 2008.
5.	2013.	Wakasa et al. ⁽⁵⁾	323	34	118	75	37%	25%	32%	4.6%	74%	2000. - 2010.
6.	2013.	Goh et al. (Post STICH) ⁽⁶⁾	21	78	61	45	27%	30%	39%	∅	86%	2002. - 2006.
7.	2013.	D'Mello et al. ⁽⁷⁾	59	6	48	33	32%	33%	44%	5.7%	NR	2007. - 2008.
8.	2013.	Liu et al. ⁽⁸⁾	94	30	77	53	32%	28%	NR	4.3	55%	1998. - 2008.
9.	2013.	Dabic et al. (RS) ⁽⁹⁾	26	NR	NR	NR	NR	35%	38%	NR	NR	2002. - 2004.
10.	2012.	Wang et al. ⁽¹⁰⁾	62	12	NR	NR	NR	34%	42%	6.5%	72%	2000. - 2009.
11.	2012.	Klein et al. ⁽¹¹⁾	92	47	98	60	39%	25%	36%	9.7%	79%	2002. - 2007.
12.	2012.	Chen et al. ⁽¹²⁾	194	26	94	46	52%	37%	45%	4.1%	73%	1998. - 2010.
13.	2011.	Dor et al. [‡] (EVCPP) ⁽¹³⁾	117	NR	96	47	52%	33%	44%	3.4%	88%	2002. - 2008.
14.	2011.	Isomura et al. ⁽¹⁴⁾	90	NR	123	95	23%	23%	28%	8.8%	73%	2000. - 2009.
15.	2011.	Matsui et al. ⁽¹⁵⁾	323	34	113	68	40%	24%	31%	5.0%	73%	2000. - 2010.
16.	2011.	Witkowski et al. ⁽¹⁶⁾	79	31	71	45	41%	27%	36%	NR	83%	2002. - 2008.
17.	2011.	Skelley et al. ⁽¹⁷⁾	87	22	108	65	40%	23%	32%	4.6%	58%	2002. - 2008.
18.	2010.	Di Donato et al. (TRISVR) ⁽¹⁸⁾	216	38	94	60	37%	28%	34%	5.4%	82%	2001. - 2009.
19.	2010.	D'Onofrio et al. ⁽¹⁹⁾	182	72	71	50	30%	34%	40%	4.9%	77%	2001. - 2008.
20.	2010.	Serrano et al. ⁽²⁰⁾	169	36	NR	NR	NR	22%	40%	7.0%	89%	1992. - 1995.

21.	2010.	Hu et al. ⁽²¹⁾	145	59	NR	NR	NR	33%	NR	3.0%	86%	1995. - 2005.
22.	2010.	Pocar et al. ⁽²²⁾	31	44	66	37	44%	31%	39%	∅	NR	1998. - 2007.
23.	2010.	Yoon et al. ⁽²³⁾	360	NR	NR	NR	NR	17%	NR	NR	76%	1997. - 2007.
24.	2009.	Zheng et al. ⁽²⁴⁾	202	58	NR	NR	NR	34%	37%	2.0%	83%	1995. - 2005.
25.	2009.	Yoda et al. ⁽²⁵⁾	56	NR	NR	NR	NR	26%	36%	NR	72%	NR
26.	2009.	Unic et al. (HR) ⁽²⁶⁾	85	31	NR	NR	NR	40%	NR	3.5%	77%	1998. - 2009.
27.	2009.	Dzemali et al. ⁽²⁷⁾	120	68	92	56	40%	39%	48%	4.5%	85%	2000. - 2003.
28.	2009.	Suma et al. ⁽²⁸⁾	76	84	123	74	40%	24%	33%	7.9%	68%	1999. - 2007.
29.	2009.	Di Donato et al. (TRISVR) ⁽²⁹⁾	178	30	88	43	52%	29%	40%	7.9%	60%	2001. - 2009.
30.	2009.	Almeida et al. ⁽³⁰⁾	28	66	67	46	32%	32%	46%	14.3%	82%	1999. - 2006.
31.	2008.	Mukaddirov et al. ⁽³¹⁾	53	76	NR	NR	NR	31%	NR	1.9%	73%	1985. - 2004.
32.	2008.	Takeda et al. ⁽³²⁾	72	40	111	59	47%	25%	39%	2.8%	71%	1999. - 2007.
33.	2008.	Prucz et al. ⁽³³⁾	120	38	NR	NR	NR	22%	34%	6.4%	75%	2002. - 2005.
34.	2007.	Lee et al. ⁽³⁴⁾	49	28	NR	NR	NR	24%	35%	6.9%	NR	2001. - 2006.
35.	2007.	Battaloglu et al. ⁽³⁵⁾	127	26	NR	NR	NR	39%	42%	3.0%	90%	2001. - 2006.
36.	2007.	Williams et al. ⁽³⁶⁾	78	NR	99	63	37%	26%	36%	7.7%	78%	2002. - 2005.
37.	2007.	Menicanti et al. (TRISVR) ⁽³⁷⁾	1161	56	85	51	40%	33%	40%	4.7%	73%	1998. - 2005.
38.	2006.	Tulner et al. ⁽³⁸⁾	39	6	109	59	56%	27%	36%	10.3%	87%	NR
39.	2006.	Sartipy et al. ⁽³⁹⁾	136	50	NR	NR	NR	26%	NR	7.4%	68%	1994. - 2005.
40.	2006.	Patel et al. ⁽⁴⁰⁾	69	17	103	65	37%	26%	36%	7.2%	76%	2002. - 2005.
41.	2006.	O'Neill et al. ⁽⁴¹⁾	220	28	120	77	36%	21%	25%	1.0%	80%	1997. - 2003.
42.	2006.	Adams et al. ⁽⁴²⁾	89	NR	92	59	36%	28%	NR	3.4%	82%	1996. - 2005.
43.	2006.	Hernandez et al. (STS) ⁽⁴³⁾	731	NR	NR	NR	NR	28%	NR	9.3%	NR	2002. - 2004.
44.	2006.	Jain et al. ⁽⁴⁴⁾	98	23	72	50	31%	24%	28%	8.1%	NR	2003. - 2005.
45.	2005.	Marchenko et al. ⁽⁴⁵⁾	158	23	NR	NR	NR	37%	46%	6.3%	NR	1997. - 2003.
46.	2005.	Yamaguchi et al. ⁽⁴⁶⁾	48	60	137	65	47%	22%	33%	6.2%	90%	1990. - 2004.
47.	2005.	Lange et al. ⁽⁴⁷⁾	305	98	97	NR	NR	33%	NR	6.2%	75%	1974. - 2000.
48.	2005.	Antunes et al. ⁽⁴⁸⁾	110	87	NR	NR	NR	NR	NR	∅	91%	1988. - 2001.

49.	2004.	Dor et al. (CEVPP) ⁽⁴⁹⁾	1150	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7.5%	NR	1984. - 2004.
50.	2004.	Mickleborough et al. (MLC) ⁽⁵⁰⁾	285	63	97	65	33%	24%	34%	2.8%	82%	1983. - 2002.
51.	2004.	Cirillo et al. ⁽⁵¹⁾	69	21	65	38	42%	32%	44%	4.3%	90%	1997. - 2002.
52.	2004.	Maxey et al. ⁽⁵²⁾	56	NR	NR	NR	NR	22%	33%	1.8%	NR	1998. - 2002.
53.	2004.	Di Donato et al. ¹ (TRISVR) ⁽⁵³⁾	74	40	69	43	38%	39%	42%	5.4%	73%	1998. - 2001.
54.	2004.	Athanasuleas et al. (RESTORE) ⁽⁵⁴⁾	1198	60	80	51	37%	29%	39%	5.3%	69%	1998. - 2003.
55.	2004.	Lundblad et al. ⁽⁵⁵⁾	159	68	NR	NR	NR	34%	NR	8.2%	78%	1989. - 2003.
56.	2004.	Calafiore et al. ⁽⁵⁶⁾	22	7	78	49	38%	38%	39%	Ø	NR	2002. - 2002.
57.	2003.	Bolooki et al. ⁽⁵⁷⁾	157	61	NR	NR	NR	28%	NR	16%	53%	1979. - 2000.
58.	2003.	Trehan et al. ⁽⁵⁸⁾	129	NR	109	64	42%	30%	47%	2.3%	NR	1988. - 2001.
59.	2003.	Hata et al. ⁽⁵⁹⁾	58	31	NR	NR	NR	27%	35%	3.4%	95%	1996. - 2001.
60.	2002.	Kaza et al. ⁽⁶⁰⁾	34	NR	NR	NR	NR	26%	35%	2.9%	NR	1998. - 2001.
61.	2002.	Tavakoli et al. ⁽⁶¹⁾	95	67	123	79	36%	38%	44%	8.0%	73%	1989. - 1998.
62.	2002.	Benetis et al. ⁽⁶²⁾	47	NR	NR	NR	NR	24%	29%	25.5%	NR	1996. - 2002.
63.	2001.	Mickleborough et al. (MLC) ⁽⁶³⁾	196	51	NR	NR	NR	25%	33%	2.6%	84%	1983. - 1997.
64.	2001.	Athanasuleas et al. (RESTORE) ⁽⁶⁴⁾	439	18	109	69	37%	29%	39%	6.6%	89%	1998. - 1999.
65.	2001.	Cherniavsky et al. ⁽⁶⁵⁾	41	NR	78	47	40%	38%	49%	7.3%	NR	1998. - 2000.
66.	2001.	Doss et al. ⁽⁶⁶⁾	52	NR	NR	NR	NR	33%	34%	1.9%	85%	1989. - 1996.
67.	2000.	Silveira et al. ⁽⁶⁷⁾	94	NR	NR	NR	NR	22%	NR	7.4%	NR	1990. - 1999.
68.	2000.	Raman et al. ⁽⁶⁸⁾	23	NR	NR	NR	NR	30%	36%	9.1%	NR	1997. - 1999.
69.	1999.	Di Mattia et al. ⁽⁶⁹⁾	39	56	NR	NR	NR	43%	61%	6.3%	73%	1988. - 1997.
70.	1998.	Vicol et al. ⁽⁷⁰⁾	61	58	NR	NR	NR	NR	NR	9.8%	NR	1985. - 1995.
71.	1998.	Pasini et al. ⁽⁷¹⁾	139	63	NR	NR	NR	NR	NR	7.2%	75%	1979. - 1993.
72.	1998.	Vural et al. ⁽⁷²⁾	248	39	NR	NR	NR	NR	NR	6.0%	88%	1991. - 1996.
73.	1998.	Dor et al. (EVCPP) ⁽⁷³⁾	100	18	174	59	66%	23%	39%	12.0%	NR	1987. - 1996.
74.	1997.	Turkay et al. ⁽⁷⁴⁾	72	22	NR	NR	NR	43%	54%	4.1%	NR	1992. - 1996.
75.	1996.	Hamulu et al. ⁽⁷⁵⁾	69	24	NR	NR	NR	28%	42%	2.8%	88%	1991. - 1995.
76.	1995.	Grossi et al. ⁽⁷⁶⁾	45	15	NR	NR	NR	25%	37%	15.6%	86%	1989. - 1993.

77.	1994.	Coltharp et al. ⁽⁷⁷⁾	523	60	NR	NR	NR	NR	NR	7.5%	68%	1968. - 1993.
78.	1992.	Cooley et al. ⁽⁷⁸⁾	136	8	NR	NR	NR	26%	38%	17.0%	85%	1989. - 1991.
79.	1992.	Komeda et al. ⁽⁷⁹⁾	336	66	NR	NR	NR	NR	NR	6.8%	82%	1978. - 1989.
80.	1991.	Baciewicz et al. ⁽⁸⁰⁾	296	NR	NR	NR	NR	35%	NR	5.0%	77%	1974. - 1986.
81.	1990.	Couper et al. ⁽⁸¹⁾	303	60	NR	NR	NR	NR	NR	13.0%	57%	1971. - 1988.
82.	1989.	Cosgrove et al. ⁽⁸²⁾	1183	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8.0%	NR	1972. - 1987.
83.	1989.	Mangschau et al. ⁽⁸³⁾	41	10	107	82	24%	31%	33%	14.6%	NR	1984. - 1986.
84.	1986.	Faxon et al. (CASS) ⁽⁸⁴⁾	238	NR	NR	NR	NR	NR	NR	9.0%	72%	1974. - 1979.
85.	1984.	Olearchyk et al. ⁽⁸⁵⁾	244	56	NR	NR	NR	NR	NR	11.0%	69%	1971. - 1984.
86.	1981.	Reddy et al. ⁽⁸⁶⁾	1572	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8.5%	80%	1958. - 1979.
87.	1981.	Jones et al. ⁽⁸⁷⁾	72	24	NR	NR	NR	35%	NR	2.8%	90%	1974. - 1979.
88.	1980.	Jais et al. ⁽⁸⁸⁾	70	47	NR	NR	NR	NR	NR	14.0%	65%	1968. - 1976.
89.	1976.	Sbokos et al. ⁽⁸⁹⁾	20	24	NR	NR	NR	NR	NR	10.0%	80%	1973. - 1975.
90.	1968.	Favoloro et al. ⁽⁹⁰⁾	80	NR	NR	NR	NR	NR	NR	13.0%	61%	1959. - 1967.
91.	2010.	Kočica (KCS)	40	22	72	47	35%	31%	46%	7.5%	77%	2005. - 2010.
ZBIRNI PRIKAZ (Σ ili prosečne vrednosti)			18055	41	95	58	39%	30%	39%	6.5%	78%	1958. - 2010.

Legenda: Crvena polja - RCT; Plava polja - non-RCT registri; Zelena polje - studijska grupa u disertaciji; pFUP - prosečan period praćenja (eng. follow-up period); RCT - randomizovana kontrolisana studija; NR - nema podataka u referenci.

* Hospitalni mortalitet ili mortalitet unutar 30 dana iz bilo kog razloga (i.e. srčani i nesrčani), zavisno od reference.

‡ Aktuarijano petogodišnje preživljavanje (ako je takva analiza rađena), odnosno, preživljavanje u FUP (ako nije rađena analiza preživljavanja).

§ Prva objavljena RCT koja je poredila CABG i CABG+SVR (očuvana vijabilnost prednjeg zida kod svih pacijenata!!!).

† Broj randomizovanih pacijenata kod kojih je i urađena planirana SVR operacija (ukupno randomizovano 501 u SVR grupi).

£ Pacijenti koji ne ispunjavaju kriterijume za STICH-II studiju.

‡ SVR kod pacijenata unutar 30 dana od MI prednjeg zida.

Pretragom PubMed baze podataka (US National Library of Medicine - National Institutes of Health), koristeći sledeći kombinovani upitnik:

```
("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgical"[All Fields]) AND ("heart ventricles"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "ventricles"[All Fields]) OR "heart ventricles"[All Fields] OR "ventricular"[All Fields])) AND (restoration[All Fields] OR remodeling[All Fields] OR ("reconstructive surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("reconstructive"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "reconstructive surgical procedures"[All Fields] OR "reconstruction"[All Fields])) AND ((Comparative Study[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Observational Study[ptyp]) AND (hasabstract[text] AND "loattrfree full text"[sb] AND "loattrfull text"[sb]) AND "humans"[MeSH Terms]),
```

izdvojeno je ukupno 305 radova, koji su pažljivo pregledani, zajedno sa referencama u njima, nakon čega je odabrano ukupno 90 studija o SVR i to, 4 RCT i 86 observacione, non-RCT (**Tabela 83**). Prilikom formiranja ove tabele, u obzir nisu uzete razlike u modalitetima SVR procedura, niti primarni ciljevi istraživanja, već samo parametri koji su (delimično ili potpuno) komparabilni sa ovom studijom (videti zaglavlje tabele). U studijama koje su navodile samo vrednosti LV-ESV, kalkulacija LV-ESVI je vršena prema prosečnoj BSA = 1.7 m². Aktuarijalno preživljavanje je navođeno za petogodišnji period, u svim studijama koje su imale takve kalkulacije. Kod ostalih studija, koje su analizirale preživljavanje u kraćem roku (e.g. 1, 3 godine) od 5 godina, navođeno je preživljavanje u najdužem saopštenom periodu.

Spisak referenci za tabelu dat je zasebno, sa namerom i željom da ova pregledna tabela posluži i drugim istraživačima.

Reference uz Prilog 3:

1. Ribeiro GA, Antoniali F, Lopes MM, Costa CE, Albuquerque AN, Franchini KG. Left ventricular reconstruction brings benefit for patients with ischemic cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2006;12(3):189-94.
2. Ribeiro GA, da Costa CE, Lopes MM, Albuquerque AN, Antoniali F, Reinert GA, et al. Left ventricular reconstruction benefits patients with ischemic cardiomyopathy and non-viable myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(2):196-201.
3. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med.* 2009;360(17):1705-17.
4. Marchenko A, Chernyavsky A, Efendiev V, Volokitina T, Karaskov A. Results of coronary artery bypass grafting alone and combined with surgical ventricular reconstruction for ischemic heart failure. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2011;13(1):46-51.
5. Wakasa S, Matsui Y, Isomura T, Takanashi S, Yamaguchi A, Komiya T, et al. Impact of left ventricular remodelling on outcomes after left ventriculoplasty for ischaemic cardiomyopathy: Japanese surgical ventricular reconstruction group experience. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2013;16(6):785-91.
6. Goh S, Prior D, Newcomb A, McLellan A, Mack J, Callaghan S, et al. Surgical ventricular restoration procedure: single-center comparison of Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure (STICH) versus non-STICH patients. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(2):506-12.
7. D'Mello M, Kurudamannil AA, Reddy DJ, Raju PS. Postmyocardial infarction left ventricular dysfunction - assessment and follow up of patients undergoing surgical ventricular restoration by the endoventricular patchplasty. *Indian Heart J.* 2013;65(1):17-23.
8. Liu J, Liu Z, Zhao Q, Chen A, Wang Z, Zhu D. Role of surgical ventricular restoration in the treatment of ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(4):1315-21.
9. Dabic P, Borovic S, Gradinac S, Neskovic AN. Utilisation of sphericity indices in the assessment of left ventricular shape and function after surgical ventricular restoration in patients recovered from anterior myocardial infarction. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8((Suppl 1)):O175
10. Wang X, He X, Mei Y, Ji Q, Feng J, Cai J, et al. Early results after surgical treatment of left ventricular aneurysm. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:126.
11. Klein P, Braun J, Holman ER, Versteegh MI, Verwey HF, Dion RA, et al. Management of mitral regurgitation during left ventricular reconstruction for ischemic heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(1):74-80; discussion -1.
12. Chen X, Qiu ZB, Xu M, Liu LL, Jiang YS, Wang LM. Surgery for left ventricular aneurysm after myocardial infarction: techniques selection and results assessment. *Chin Med J.* 2012;125(24):4373-9.
13. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, Sabatier M, Montiglio F. Favorable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(4):905-16, 16.e1-4.
14. Isomura T, Hoshino J, Fukada Y, Kitamura A, Katahira S, Kondo T, et al. Volume reduction rate by surgical ventricular restoration determines late outcome in ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):423-31.
15. Matsui Y, Arai H, Isomura T, Kokaji K, Kobayashi J, Komiya T, et al. Early and Long-term Results of Left Ventriculoplasty for Ischemic Cardiomyopathy-Japanese Multicenter Study. *J Card Fail.* 2011;17(9):S137.
16. Witkowski TG, ten Brinke EA, Delgado V, Ng AC, Bertini M, Marsan NA, et al. Surgical ventricular restoration for patients with ischemic heart failure: determinants of two-year survival. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):491-8.
17. Skelley NW, Allen JG, Arnaoutakis GJ, Weiss ES, Patel ND, Conte JV. The impact of volume reduction on early and long-term outcomes in surgical ventricular restoration for severe heart failure. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):104-11; discussion 11-2.
18. Di Donato M, Castelvechchio S, Menicanti L. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(4):375-81.

19. D'Onofrio A, Cugola D, Bolgan I, Menicanti L, Fabbri A, Di Donato M. Surgical ventricular reconstruction with different myocardial protection strategies. A propensity matched analysis. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2010;10(4):530-4.
20. Serrano CV, Jr., Ramires JA, Soeiro Ade M, Cesar LA, Hueb WA, Dallan LA, et al. Efficacy of aneurysmectomy in patients with severe left ventricular dysfunction: favorable short-and long-term results in ischemic cardiomyopathy. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2010;65(10):947-52.
21. Hu SS, Fan HG, Zheng Z, Feng W, Wang W, Song YH, et al. Left ventricular reconstruction with no-patch technique: early and late clinical outcomes. *Chin Med J.* 2010;123(23):3412-6.
22. Pocar M, Di Mauro A, Passolunghi D, Moneta A, Alsheraei AM, Bregasi A, et al. Predictors of adverse events after surgical ventricular restoration for advanced ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(5):1093-100.
23. Yoon DY, Smedira NG, Nowicki ER, Hoercher KJ, Rajeswaran J, Blackstone EH, et al. Decision support in surgical management of ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(2):283-93, 93.e1-7.
24. Zheng Z, Fan H, Feng W, Zhang S, Yuan X, Wang L, et al. Surgery of left ventricular aneurysm: a propensity score-matched study of outcomes following different repair techniques. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2009;9(3):431-6.
25. Yoda M, Tenderich G, Zittermann A, Schulte-Eistrup S, Al-Deili M, Korfer R, et al. Reconstructive surgery for an akinetic anterior ventricular wall in ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(4):227-32.
26. Unic D, Baric D, Sutlic Z, Rudez I, Ivkovic M, Planinc M, et al. Long-term results after reconstructive surgery for aneurysms of the left ventricle. *Heart Surg Forum.* 2009;12(6):E354-6.
27. Dzemali O, Risteski P, Bakhtiary F, Singer E, Zierer A, Kleine P, et al. Surgical left ventricular remodeling leads to better long-term survival and exercise tolerance than coronary artery bypass grafting alone in patients with moderate ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(3):663-8.
28. Suma H, Tanabe H, Uejima T, Isomura T, Horii T. Surgical ventricular restoration combined with mitral valve procedure for endstage ischemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(2):280-4; discussion 4-5.
29. Di Donato M, Castelvechchio S, Kukulski T, Bussadori C, Giacomazzi F, Frigiola A, et al. Surgical ventricular restoration: left ventricular shape influence on cardiac function, clinical status, and survival. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(2):455-61.
30. Almeida RM. Surgical reverse remodelling of the left ventricle: 111 months of follow-up. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(4):470-7.
31. Mukaddirov M, Frapier JM, Demaria RG, Albat B. Surgical treatment of postinfarction anterior left ventricular aneurysms: linear vs. patch plasty repair. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2008;7(2):256-61.
32. Takeda K, Matsumiya G, Sakaguchi T, Matsue H, Masai T, Otake S, et al. Long-term results of left ventricular reconstructive surgery in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a multicenter study. *Circ J.* 2008;72(11):1730-6.
33. Prucz RB, Weiss ES, Patel ND, Nwakanma LU, Baumgartner WA, Conte JV. Coronary artery bypass grafting with or without surgical ventricular restoration: a comparison. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(3):806-14; discussion -14.
34. Lee S, Chang BC, Youn YN, Kwak YL, Yoo KJ. Changes in left ventricular function and dimension after surgical ventricular restoration with or without concomitant mitral valve procedure. *Circ J.* 2007;71(10):1516-20.
35. Battaloglu B, Erdil N, Nisanoglu V. Left ventricular aneurysmal repair within 30 days after acute myocardial infarction: early and mid-term outcomes. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):154-9.
36. Williams JA, Weiss ES, Patel ND, Nwakanma LU, Conte JV. Outcomes following surgical ventricular restoration for patients with clinically advanced congestive heart failure (New York Heart Association Class IV). *J Card Fail.* 2007;13(6):431-6.
37. Menicanti L, Castelvechchio S, Ranucci M, Frigiola A, Santambrogio C, de Vincentiis C, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(2):433-41.
38. Tulner SA, Bax JJ, Bleeker GB, Steendijk P, Klautz RJ, Holman ER, et al. Beneficial hemodynamic and clinical effects of surgical ventricular restoration in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1721-7.
39. Sartipy U, Albage A, Lindblom D. Risk factors for mortality and hospital re-admission after surgical ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(5):762-9.

40. Patel ND, Williams JA, Nwakanma LU, Waldron MM, Bluemke DA, Conte JV. Surgical ventricular restoration for advanced congestive heart failure: should pulmonary hypertension be a contraindication? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):879-88; discussion 88.
41. O'Neill JO, Starling RC, McCarthy PM, Albert NM, Lytle BW, Navia J, et al. The impact of left ventricular reconstruction on survival in patients with ischemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(5):753-9.
42. Adams JD, Fedoruk LM, Tache-Leon CA, Peeler BB, Kern JA, Tribble CG, et al. Does preoperative ejection fraction predict operative mortality with left ventricular restoration? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1715-9; discussion 9-20.
43. Hernandez AF, Velazquez EJ, Dullum MK, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED. Contemporary performance of surgical ventricular restoration procedures: data from the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database. *Am Heart J.* 2006;152(3):494-9.
44. Jain AR, Gupta VM, Shah DS, Trivedi BR, Nagesh A, Shastri NA, et al. Treatment of congestive heart failure (CHF) due to post myocardial infarction dilatation using different techniques of surgical ventricular restoration (SVR). *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;22(1):73.
45. Marchenko AV, Cherniavsky AM, Volokitina TL, Alsov SA, Karaskov AM. Left ventricular dimension and shape after postinfarction aneurysm repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(3):475-80; discussion 80.
46. Yamaguchi A, Adachi H, Kawahito K, Murata S, Ino T. Left ventricular reconstruction benefits patients with dilated ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):456-61.
47. Lange R, Guenther T, Augustin N, Noebauer C, Wottke M, Busch R, et al. Absent long-term benefit of patch versus linear reconstruction in left ventricular aneurysm surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(2):537-41; discussion 42.
48. Antunes PE, Silva R, Ferrao de Oliveira J, Antunes MJ. Left ventricular aneurysms: early and long-term results of two types of repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(2):210-5.
49. Dor V, Sabatier M, Montiglio F, Civaia F, DiDonato M. Endoventricular patch reconstruction of ischemic failing ventricle. a single center with 20 years experience. advantages of magnetic resonance imaging assessment. *Heart Fail Rev.* 2004;9(4):269-86.
50. Mickleborough LL, Merchant N, Ivanov J, Rao V, Carson S. Left ventricular reconstruction: Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(1):27-37.
51. Cirillo M, Amaducci A, Brunelli F, Dalla Tomba M, Parrella P, Tasca G, et al. Determinants of postinfarction remodeling affect outcome and left ventricular geometry after surgical treatment of ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(6):1648-56.
52. Maxey TS, Reece TB, Ellman PI, Butler PD, Kern JA, Tribble CG, et al. Coronary artery bypass with ventricular restoration is superior to coronary artery bypass alone in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(2):428-34.
53. Di Donato M, Frigiola A, Benhamouda M, Menicanti L. Safety and efficacy of surgical ventricular restoration in unstable patients with recent anterior myocardial infarction. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl 1):Ii169-73.
54. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di Donato M, et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1439-45.
55. Lundblad R, Abdelnoor M, Svennevig JL. Surgery for left ventricular aneurysm: early and late survival after simple linear repair and endoventricular patch plasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(3):449-56.
56. Calafiore AM, Mauro MD, Di Giammarco G, Gallina S, Iaco AL, Contini M, et al. Septal reshaping for exclusion of anteroseptal dyskinetic or akinetic areas. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):2115-21.
57. Bolooki H, DeMarchena E, Mallon SM, Katariya K, Barron M, Bolooki HM, et al. Factors affecting late survival after surgical remodeling of left ventricular aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):374-83; discussion 83-5.
58. Trehan N, Kohli V, Meharwal ZS, Mishra Y, Sharma VK, Mishra M. Surgical treatment of post infarction left ventricular aneurysms: our experience with double breasting and Dor's repair. *J Card Surg.* 2003;18(2):114-20.
59. Hata M, Raman JS, Storer M, Matalanis G, Rosalion A, Buxton BF, et al. The mid-term outcome of geometric endoventricular repair for the patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9(4):241-4.

60. Kaza AK, Patel MR, Fiser SM, Long SM, Kern JA, Tribble CG, et al. Ventricular reconstruction results in improved left ventricular function and amelioration of mitral insufficiency. *Ann Surg.* 2002;235(6):828-32.
61. Tavakoli R, Bettex D, Weber A, Brunner H, Genoni M, Pretre R, et al. Repair of postinfarction dyskinetic LV aneurysm with either linear or patch technique. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(1):129-34.
62. Benetis R, Jankauskiene L, Vaskelyte J. Initial results of left ventricular remodelling operations. *Medicina.* 2002;38 Suppl 2:101-5.
63. Mickleborough LL, Carson S, Ivanov J. Repair of dyskinetic or akinetic left ventricular aneurysm: results obtained with a modified linear closure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(4):675-82.
64. Athanasuleas CL, Stanley AW, Jr., Buckberg GD, Dor V, DiDonato M, Blackstone EH. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1199-209.
65. Cherniavsky AM, Karaskov AM, Marchenko AV, Mikova NV. Preoperative modeling of an optimal left ventricle volume for surgical treatment of ventricular aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(4):777-82.
66. Doss M, Martens S, Sayour S, Hemmer W. Long term follow up of left ventricular function after repair of left ventricular aneurysm. A comparison of linear closure versus patch plasty. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(4):783-5.
67. Silveira WL, Leite AF, Soares EC, Nery MW, Carneiro AF, Oliveira VG. Short-term follow-up of patients after aneurysmectomy of the left ventricle. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(5):401-4.
68. Raman JS, Sakaguchi G, Buxton BF. Outcome of geometric endoventricular repair in impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(3):1127-9.
69. Di Mattia DG, Di Biasi P, Salati M, Mangini A, Fundaro P, Santoli C. Surgical treatment of left ventricular post-infarction aneurysm with endoventriculoplasty: late clinical and functional results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(4):413-8.
70. Vicol C, Rupp G, Fischer S, Summer C, Dietrich Bolte H, Struck E. Linear repair versus ventricular reconstruction for treatment of left ventricular aneurysm: a 10-year experience. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1998;39(4):461-7.
71. Pasini S, Gagliardotto P, Punta G, Del Ponte S, Serra M, Parisi F, et al. Early and late results after surgical therapy of postinfarction left ventricular aneurysm. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1998;39(2):209-15.
72. Vural KM, Sener E, Ozatik MA, Tasdemir O, Bayazit K. Left ventricular aneurysm repair: an assessment of surgical treatment modalities. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13(1):49-56.
73. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, Montiglio F, Toso A, Maioli M. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(1):50-9.
74. Turkay C, Mete A, Yilmaz M, Celik B, Kumbasar D, Sancaktar O, et al. Comparative methods of repairing left ventricular aneurysms. *Tex Heart Inst J.* 1997;24(4):343-8.
75. Hamulu A, Discigil B, Ozbaran M, Atay Y, Yagdi T, Buket S, et al. Endoaneurysmorrhaphy for left ventricular aneurysm. Follow-up in 69 patients. *Tex Heart Inst J.* 1996;23(3):207-10.
76. Grossi EA, Chinitz LA, Galloway AC, Delianides J, Schwartz DS, McLoughlin DE, et al. Endoventricular remodeling of left ventricular aneurysm. Functional, clinical, and electrophysiological results. *Circulation.* 1995;92(9 Suppl):Ii98-100.
77. Coltharp WH, Hoff SJ, Stoney WS, Alford WC, Jr., Burrus GR, Glassford DM, Jr., et al. Ventricular aneurysmectomy. A 25-year experience. *Ann Surg.* 1994;219(6):707-13; discussion 13-4.
78. Cooley DA, Frazier OH, Duncan JM, Reul GJ, Krajcer Z. Intracavitary repair of ventricular aneurysm and regional dyskinesia. *Ann Surg.* 1992;215(5):417-23; discussion 23-4.
79. Komeda M, David TE, Malik A, Ivanov J, Sun Z. Operative risks and long-term results of operation for left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(1):22-8; discussion 8-9.
80. Baciewicz PA, Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Cohen CL, Tao X, et al. Late follow-up after repair of left ventricular aneurysm and (usually) associated coronary bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1991;68(2):193-200.
81. Couper GS, Bunton RW, Birjiniuk V, DiSesa VJ, Fallon MP, Collins JJ, Jr., et al. Relative risks of left ventricular aneurysmectomy in patients with akinetic scars versus true dyskinetic aneurysms. *Circulation.* 1990;82(5 Suppl):Iv248-56.

82. Cosgrove DM, Lytle BW, Taylor PC, Stewart RW, Golding LA, Mahfood S, et al. Ventricular aneurysm resection. Trends in surgical risk. *Circulation*. 1989;79(6 Pt 2):197-101.
83. Mangschau A. Akinetic versus dyskinetic left ventricular aneurysms diagnosed by gated scintigraphy: difference in surgical outcome. *Ann Thorac Surg*. 1989;47(5):746-51.
84. Faxon DP, Myers WO, McCabe CH, Davis KB, Schaff HV, Wilson JW, et al. The influence of surgery on the natural history of angiographically documented left ventricular aneurysm: the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1986;74(1):110-8.
85. Olearchyk AS, Lemole GM, Spagna PM. Left ventricular aneurysm. Ten years' experience in surgical treatment of 244 cases. Improved clinical status, hemodynamics, and long-term longevity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;88(4):544-53.
86. Reddy SB, Cooley DA, Duncan JM, Norman JC. Left ventricular aneurysm: Twenty-year surgical experience with 1572 patients at the Texas Heart Institute. *Cardiovascular diseases*. 1981;8(2):165-86.
87. Jones EL, Craver JM, Hurst JW, Bradford JA, Bone DK, Robinson PH, et al. Influence of left ventricular aneurysm on survival following the coronary bypass operation. *Ann Surg*. 1981;193(6):733-42.
88. Jais JM, Marchand M, de Riberolles C, Dubuis C, Neveux JY, Hazan E. Surgery of post-myocardial infarction scars. Early and late results in 70 patients. *British heart journal*. 1980;43(4):436-9.
89. Sbokos CG, Monro JL, Ross JK. Elective operations for post-infarction left ventricular aneurysms. *Thorax*. 1976;31(1):55-62.
90. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Westcott RN, Suarez E, Lozada J. Ventricular aneurysm--clinical experience. *Ann Thorac Surg*. 1968;6(3):227-45.

IX - LISTA SKRAĆENICA I AKRONIMA

prema redosledu pojavljivanja u tekstu:

CVD	Kardiovaskularne bolesti (<i>eng. cardiovascular diseases</i>)
IHD	Ishemijska bolest srca (<i>eng. ischemic heart disease</i>)
HF	Insuficijencija srca (<i>eng. heart failure</i>)
HTx	Transplantacija srca (<i>eng. heart transplant</i>)
MCS	Mehanička potpora cirkulacije (<i>eng. mechanical circulatory support</i>)
ICM	Ishemijska kardiomiopatija (<i>eng. ischemic cardiomyopathy</i>)
SVR	Komorna restorativna hirurgija (<i>eng. surgical ventricular restoration</i>)
PVR	Postinfarktno ventrikularno remodelovanje
LV	Leva komora (<i>eng. left ventricle</i>)
HVMT	Helikoidna ventrikularna miokardna traka (<i>eng. helical ventricular myocardial band</i>)
MKP	Međukomorna pregrada (<i>eng. interventricular septum</i>)
ESC	Evropsko udruženje kardiologa (<i>eng. European Society for Cardiology</i>)
AHA	Američko udruženje za srce (<i>eng. American Heart Association</i>)
ACC	Američki koledž kardiologa (<i>eng. American College of Cardiology</i>)
HFSA	Američko udruženje za srčanu insuficijenciju (<i>eng. Heart Failure Society of America</i>)
sHF	Sistolna insuficijencija srca (<i>eng. systolic heart failure</i>)
dHF	Dijastolna insuficijencija srca (<i>eng. diastolic heart failure</i>)
DALY	Godine života korigovane u odnosu na nesposobnost (<i>eng. disability adjusted life years</i>)
ACS	Akutni koronarni sindrom (<i>acute coronary syndrome</i>)
MI	Infarkt miokarda (<i>eng. myocardial infarction</i>)
RS	Republika Srbija
WHO	Svetska zdravstvena organizacija (<i>eng. World Health Organization</i>)
ICD-10	Međunarodna klasifikacija bolesti (<i>eng. international classification of diseases</i>)
PCI	Perkutana koronarna intervencija (<i>eng. percutaneous coronary intervention</i>)
pPCI	Primarna PCI (<i>eng. primary PCI</i>)
LV-EF	Ejekciona frakcija LV (<i>eng. left ventricular ejection fraction</i>)
CABG	Koronarno arterijsko premoščavanje (<i>eng. coronary artery bypass grafting</i>)
LMCA	Glavno stablo leve koronarne arterije (<i>eng. left main coronary artery</i>)
LAD	Prednja descendenta grana leve koronarne arterije (<i>eng. left anterior descending</i>)
SMI	Asimptomatska miokardna ishemija (<i>eng. silent myocardial ischemia</i>)
SAP	Stabilna angina pectoris (<i>eng. stabile AP</i>)
NSAP	Nestabilna angina pectoris (<i>eng. non-stabile AP</i>)
NSTEMI	MI bez ST elevacije (<i>eng. non-ST-elevated MI</i>)
STEMI	MI sa ST elevacijom (<i>eng. ST-elevated MI</i>)
ECHO	Ehokardiohrafija
MR	Mitralna regurgitacija
NYHA	New York Heart Association
CCS	Canadian Cardiovascular Society
IVUS	Intravaskularni ultrazvuk (<i>eng. intravascular ultrasound</i>)

FFR	Frakciona rezerva protoka (<i>eng. fractional flow reserve</i>)
CAD index	Indeks koronarne arterijske bolesti (<i>eng. coronary artery disease index</i>)
PCWP	Okluzioni pritisak u plućnoj arteriji (<i>eng. pulmonary artery wedge pressure</i>)
RV	Desna komora (<i>eng. right ventricle</i>)
RAP	Pritisak u desnoj pretkomori (<i>eng. right atrial pressure</i>)
BNP	Moždani natriuretički peptid (<i>eng. brain natriuretic peptide</i>)
NT-proBNP	N-terminalni prohormon BNP-a
ACE-I	Inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima
ARB	Blokatori angiotenzinskih receptora
SPECT	Jednofotonska pozitron emisiona CT (<i>eng. Single Photon Emission CT</i>)
PET	Pozitron emisiona tomografija (<i>eng. Positron Emission Tomography</i>)
MRI	Magnetno rezonantna vizualizaciona dijagnostika (<i>eng. Magnetic Resonance Imaging</i>)
TT-ECHO	Transtorakalni ECHO
TE-ECHO	Transezofagusni ECHO
SECHO	Stres ECHO
CT	Kompjuterizovana tomografija
MDCT	Multidetektorska CT
LV-EDD	Dijametar LV na kraju dijastole
LV-ESD	Dijametar LV na kraju sistole
LV-EDV	Volumen LV na kraju dijastole
LV-ESV	Volumen LV na kraju sistole
EDVI, ESVI	Indeksirani dijastolni i sistolni volumeni LV (u odnosu na BSA)
LV-SI	Indeks sferičnosti
LV-ASI	Indeks apikalne sferičnosti
LA-DD	Dijametri leve pretkomore u dijastoli i sistoli
LA-SD	Dijametri leve pretkomore u dijastoli i sistoli
WMSI	Indeks pokretljivosti zidova LV (<i>eng. wall motion score index</i>)
LV-SV, CO	Udarni i minutni volumen LV (<i>eng. stroke volume, cardiac output</i>)
TAPSE	Amplituda pokreta trikuspidnog anulusa tokom sistole
PAPs	Sistolni pritisak u pulmonalnoj arteriji
SRS	Ukupni skor perfuzije u miru (<i>eng. summed rest score</i>)
SSS	Ukupni skor perfuzije u naporu (<i>eng. summed stress score</i>)
SDS	Ukupni diferencijalni skor (<i>eng. summed difference score</i>)
GFR	Brzina glomerularne filtracije (<i>eng. glomerular filtration rate</i>)
DT-MRI	Difuziono-tenzorna MRI (<i>eng. Difussion Tensor MRI</i>)
FDG	Fluoro-deoksi-glukoza
CFR	Rezerva koronarnog protoka (<i>eng. coronary flow reserve</i>)
OCT	Optička koherentna tomografija
BB	Blokatori β -adrenergičkih receptora
AAR	Antagonisti aldosteronskih receptora
DHP	Diuretici Henle-ove petlje
TD	Tiazidni diuretici
AAT	Antiagregaciona terapija
AKT	Antikoagulantna terapija
AM	Amiodaron
NT	Nitrati
H-ISDN	Kombinacija hidralazina i izosorbid-di-nitrata
STAT	Statini
DIG	Digoksin, Digitalis
CA	Kalcijumski antagonisti

NSAID	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi
LBBB	Blok leve grane Hiss-ovog snopa (<i>eng. left bundle branch block</i>)
CRT	Kardio-resinhronizaciona terapija
ICD	Implantabilni kardioverter-defibrilator
PM	Pacemaker
MVS	Hirurgija mitralne valvule (<i>eng. mitral valve surgery</i>)
RCT	Randomizirana kontrolisana studija (<i>eng. Randomized Controlled Trial</i>)
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
MV-RV	Regurgitantni volumen MV
MV-EROA	Efektivna površina regurgitantnog otvora MV
ECC	Ekstrakorporalna cirkulacija (<i>eng. extracorporeal circulation</i>)
LVA	Aneurizma leve komore (<i>eng. left ventricular aneurysm</i>)
CEVPP	Cirkularna endoventrikularna patch plastika
RIMA	Desna unutrašnja mamarna arterija (<i>eng. right internal mammary artery</i>)
LIMA	Leva unutrašnja mamarna arterija (<i>eng. left internal mammary artery</i>)
SVG	Graft venae saphenae magnae (<i>eng. saphenous vein graft</i>)
RESTORE	Reconstructive Endoventricular Surgery Returning Torsion Original Radius Elliptical Shape
3V	Vessel, valve, ventricle
SAVER	Surgical Anterior Ventricular Endocardial Restoration
TRISVR	Triple-target Surgical Ventricular Restoration
PLV	Parcijalna leva ventrikulektomija
KISS	Keep Fibers Orientation With Strip Patch Reshaping
LEVPP	Linearna endoventrikularna patch plastika
SANU	Srpska Akademija Nauka i Umetnosti
MUGA	Multi Gated Acquisition Scan
LCx	Cirkumfleksna grana leve koronarne arterije
BSA	Telesna površina (<i>eng. body surface area</i>)
BMI	Indeks telesne mase (<i>eng. body mass index</i>)
CI	Srčani indeks (<i>eng. cardiac index</i>)
SVR	Sistemska vaskularna rezistencija (<i>eng. systemic vascular resistention</i>)
PVR	Pulmonalna vaskularna rezistencija (<i>eng. pulmonary vascular resistention</i>)
TPG	Transpulmonalni gradijent (<i>eng. transpulmonary gradient</i>)
SvO₂	Saturacija kiseonika u mešanoj venskoj krvi
CPB	Kardio-pulmonalni bypass
ACC	Poprečna aortna kleme (<i>eng. aortic cross-clamp</i>)
VSD	Ventrikularni septalni defekt
ACT	Aktivirano vreme zgrušavanja (<i>eng. activated clotting time</i>)
MAP	Srednji arterijski pritisak
DM	Diabetes mellitus
LDL	Lipoproteini niske gustine (<i>eng. low density lipoproteins</i>)
HDL	Lipoproteini visoke gustine (<i>eng. high density lipoproteins</i>)
AV	Atrio-ventrikularni
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
DC	Jednosmerna struja (<i>eng. direct current</i>)
ICU	Jedinica intenzivne nege (<i>eng. intensive care unit</i>)
MOSF	Multiorganska sistemska slabost (<i>eng. multiorgan system failure</i>)
MoR	Količnik mortaliteta (<i>eng. mortality ratio</i>)
OS	Ukupno preživljavanje (<i>eng. overall survival</i>)
DFS	Preživljavanje bez naknadnih hospitalizacija (<i>eng. disease free survival</i>)
HBI	Hronična bubrežna insuficijencija

VES	Ventrikularna ekstrasistola
VT	Ventrikularna tahikardija
VF	Ventrikularna fibrilacija
AF	Atrijalna fibrilacija/flutter
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries
OEDVI	Optimalni LV-EDVI
LGE	Kasno Gadolinijumsko nakupljanje (<i>eng. late Gadolinium enhancement</i>)
CADVI	Dijastolni volumen indeks kontraktilnih delov miokarda
CAVE	Computer-assisted ventricular engineering
STS	Society of Thoracic Surgeons
IABP	Intra Aortic Balloon Pump
ECMO	Extra Corporeal Membrane Oxygenation
LVAD	Left Ventricular Assist Device
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
NIH	National Institute for Health

X - PRILOZI

Prilog 1. "SVR Database" radni ekrani (Microsoft® Access)

Posebna baza podataka SVR pacijenata (MS Access) kreirana je za potrebe ove studije (Dr Mladen Kočica), kao i za buduću, kontinuiranu evidenciju i analizu rezultata SVR procedura.

SVR - Database
Mladen J. Kocica
Klinika za kardiokirurgiju
Klinički centar Srbije - Beograd
www.kocica.org
19 January, 2014
11:37

- Preoperativni parametri
- Operacija
- Intenzivna nega
- Postoperativni hospitalni parametri
- Rani follow up unutar 6 meseci
- Kasni follow up nakon 6 meseci
- End Point Query
- Quit

"You'll Never Walk Alone" ...

Preoperativni parametri

1. Demografski i antropometrijski podaci

Id
Prezime i ime
JMBG
Adresa
Telefon
Pošt
Protokol
Datum prijema
Datum operacije
Datum otpusta
Follow up meseci

Starost
Težina
Visina
BSA
BMI

2. Faktori rizika - prisustvo i izrazenost

Hereditet
Pušenje
Gojaznost
Hipertenzija
Diabetes mellitus
Dislipidemija
Pušenje - trajanje
Pušenje - intenzitet
Gojaznost - klasa
Sistolni TA
Dijastolni TA
glikoregulacija
Ukupni holesterol
LDL holesterol
HDL holesterol
Trigliceridi

3. Komorbiditet

Cerebrovaskularna bolest
Periferna vaskularna bolest
Hronična bolest pluća
Hronična bolest bubrega
Hronična bolest jetre
Hronična anemija
Sistemika-autosomsna bolest

4. Klinički status - srčana slabost i angina

TO NYHA
TO CCS
5. Elektrofiziološki status

TO Sinusni ritam
TO Atrijalna fibrilacija-fluter
TO Komorne ekstrasistole
TO AV blok
TO LBB blok
TO RBB blok

6. Koronarni status

STEMI unutar 90 dana
NSTEMI unutar 90 dana
LAD - STEMI
LAD - NSTEMI
RCA - STEMI
RCA - NSTEMI
RCA - STEMI
RCA - NSTEMI
Ukupno MI
Ukupno STEMI
Ukupno NSTEMI
Prethodna fibrinolitička terapija
Prethodna PCI
Koronarnih arterija sa stenozom >50%
LAD TIMI gradus
LMCA stenoz >30%

7. ECHO parametri

Leva komora - LV
TO LV EDO
TO LVESD
TO LVEDV
TO LVESV
TO LVEDVI
TO LVESVI
TO LV EF
TO LV indeks (sferičnosti)
LV asinergija %
Septum - debljina
Zadnji zid - debljina
LAD zona - tip asinergije
LAD zona - vijabilnost
LV tromb
Mitralna valvula - MV
TO Mitralna regurgitacija
Desna komora - RV
TO Sistolni PAP
TO TAPSE

8. Medicamentozna terapija

TO Beta blokator
TO ACE inhibitor
TO Aspirin
TO Statin
TO Spironeoliton
TO Amiodaron
TO Nitrat
TO Diuretik
TO Kardiotonik
TO Kalcijum blokator
TO Antikoagulant

9. Preoperativna procena rizika od mortaliteta

EuroSCORE
Parsonnet

Operacija

1. Opšti operativni parametri Id: <input type="text"/> Urgentnost: <input type="text"/> Kritično preoperativno stanje: <input type="checkbox"/>	3. Vessel - CABG Ukupno distalnih anastomoza: <input type="text"/> IMA distalne anastomoze: <input type="text"/> SVG distalne anastomoze: <input type="text"/> Endarterektomije - broj: <input type="text"/>
2. ECC i protekcija ECC trajanje: <input type="text"/> ACC trajanje: <input type="text"/> Srčana aktivnost: <input type="text"/>	4. Venozne - SVR Dori za EV patchom: <input type="checkbox"/> Dori bez patcha: <input type="checkbox"/> Linarna plicija: <input type="checkbox"/> Batiza - modifikovan: <input type="checkbox"/> Dupli EV patch - VIS: <input type="checkbox"/>
	5. Vahne - MVR Procedure na MV aparatu: <input type="checkbox"/> Imbrikacija papirarnih mišica: <input type="checkbox"/> Alfieri: <input type="checkbox"/> MV anuloplastika: <input type="checkbox"/>
	6. Dodatne procedure Dodatne procedure: <input type="checkbox"/> Perikardna adhezija: <input type="checkbox"/> LV tromboektomija: <input type="checkbox"/> Aortna valvula - zamena: <input type="checkbox"/> Ushodna aorta - zamena: <input type="checkbox"/>

Intenzivna nega

1. Opšti ICU parametri Id: <input type="text"/> Vreme u ICU: <input type="text"/>	2. ICU komplikacije Rverzeng: <input type="checkbox"/> Infarkt miokarda: <input type="checkbox"/> Cerebrovaskularni insult: <input type="checkbox"/> Dijaliza: <input type="checkbox"/> Infekcija: <input type="checkbox"/> Sepsa: <input type="checkbox"/> MOSE: <input type="checkbox"/>
2. Vitalni ICU parametri Hemodinamska potpora: <input type="checkbox"/> Prolongirana mehanička ventilacija: <input type="checkbox"/> Elektrofiziološka potpora: <input type="checkbox"/>	

Postoperativni hospitalni parametri

1. Metod hospitalnog lečenja Id: <input type="text"/> Ukupno trajanje hospitalizacij: <input type="text"/> Preoperativno vreme: <input type="text"/> Postoperativno vreme: <input type="text"/> Operativni mortalitet: <input type="checkbox"/> Hospitalni mortalitet: <input type="checkbox"/> Hospitalni mortalitet - uzrok: <input type="text"/>	4. ECHO parametri Leva komora - LV TL LV EDO: <input type="text"/> TL LV ESD: <input type="text"/> TL LV EDV: <input type="text"/> TL LV ESV: <input type="text"/> TL LV EDVI: <input type="text"/> TL LV ESVI: <input type="text"/> TL LV EF: <input type="text"/> TL LV indeks sferičnosti: <input type="text"/> Mitralna valvula - MV TL Mitralna regurgitacija: <input type="text"/> Desna komora - RV TL Sistolni PAP: <input type="text"/> TL TAPSE: <input type="text"/>	5. Medicinska terapija TI beta blokator: <input type="checkbox"/> TI ACE inhibitor: <input type="checkbox"/> TI Agistin: <input type="checkbox"/> TI Statin: <input type="checkbox"/> TI Spirinoliton: <input type="checkbox"/> TI Amiodaren: <input type="checkbox"/> TI Nitrat: <input type="checkbox"/> TI Diuretik: <input type="checkbox"/> TI Kardiotonik: <input type="checkbox"/> TI Kalcijum blokator: <input type="checkbox"/> TI Antiagregans: <input type="checkbox"/>
2. Klinički status - srčana slabost i angina TI NYHA: <input type="text"/> TI CCS: <input type="text"/>		
3. Elektrofiziološki status TI sinuzni ritam: <input type="checkbox"/> TI Atrijalna fibrilacija-fluter: <input type="checkbox"/> TI Komorne ekstrasistole: <input type="checkbox"/> TI AV blok: <input type="checkbox"/> TI LBB blok: <input type="checkbox"/> TI RBB blok: <input type="checkbox"/>		

Rani follow up unutar 6 meseci

1. Ishod unutar ranog FUP perioda

Id:

Vreme FUP kontrole:

Mortalitet:

Mortalitet - uzroci:

Hospitalizacije:

Hospitalizacije - uzroci:

2. Klinički status - srčana slabost / angina

T2 NYHA:

T2 CCS:

3. Elektrofiziološki status

T2 Sinusni ritam:

T2 Atrijalna fibrilacija/ flutter:

T2 Komorna ekstrasistole:

T2 AV blok:

T2 LBB blok:

T2 RBB blok:

4. ECHO parametri

Leva komora - LV

T2 LVEDD:

T2 LVED:

T2 LVEDV:

T2 LVEV:

T2 LVEDVI:

T2 LVEVI:

T2 LVEF:

T2 LV indeks sferičnosti:

Mitralna valvula - MV

T2 Mitralna regurgitacija:

Desna komora - RV

T2 Sistolni PAP:

T2 TAPSE:

5. Medicamentozna terapija

T2 Beta blokator:

T2 ACE inhibitor:

T2 Aspirin:

T2 Statin:

T2 Spironolakton:

T2 Amiodaron:

T2 Nitrat:

T2 Diuretik:

T2 Kardiotonik:

T2 Kalcijum blokator:

T2 Antiagregans:

Kasni follow up nakon 6 meseci

1. Ishod unutar kasnog FUP perioda

Id:

Vreme FUP kontrole:

Mortalitet:

Mortalitet - uzroci:

Hospitalizacije:

Hospitalizacije - uzroci:

2. Klinički status - srčana slabost / angina

T3 NYHA:

T3 CCS:

3. Elektrofiziološki status

T3 Sinusni ritam:

T3 Atrijalna fibrilacija/ flutter:

T3 Komorna ekstrasistole:

T3 AV blok:

T3 LBB blok:

T3 RBB blok:

4. ECHO parametri

Leva komora - LV

T3 LVEDD:

T3 LVED:

T3 LVEDV:

T3 LVEV:

T3 LVEDVI:

T3 LVEVI:

T3 LVEF:

T3 LV indeks sferičnosti:

Mitralna valvula - MV

T3 Mitralna regurgitacija:

Desna komora - RV

T3 Sistolni PAP:

T3 TAPSE:

5. Medicamentozna terapija

T3 Beta blokator:

T3 ACE inhibitor:

T3 Aspirin:

T3 Statin:

T3 Spironolakton:

T2 Amiodaron:

T3 Nitrat:

T3 Diuretik:

T3 Kardiotonik:

T3 Kalcijum blokator:

T3 Antiagregans:

Beleške

End Point Query

Id:

Prezime i ime:

BSA:

1. Klinički status	Preoperativno	Postoperativno	Rani FUP	Kasni FUP
NYHA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CCS	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Elektrofiziološki status	Preoperativno	Postoperativno	Rani FUP	Kasni FUP
Sinusni ritam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atrijalna fibrilacija/ flutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Komorna ekstrasistole	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AV blok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LBB blok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RBB blok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. ECHO parametri	Preoperativno	Postoperativno	Rani FUP	Kasni FUP
Leva komora				
LVEDD	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVED	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVEDV	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVEV	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVEDVI	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVEVI	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LVEF	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
LV indeks sferičnosti	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mitralna valvula				
Mitralna regurgitacija	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Desna komora				
Sistolni PAP	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
TAPSE	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

4. Ishod

Operativni mortalitet:

Hospitalni mortalitet:

Hospitalni mortalitet - uzrok:

Rani FUP Mortalitet:

Rani FUP Mortalitet - uzroci:

Rani FUP Hospitalizacije:

Rani FUP Hospitalizacije - uzroci:

Kasni FUP Mortalitet:

Kasni FUP Mortalitet - uzroci:

Kasni FUP Hospitalizacije:

Kasni FUP Hospitalizacije - uzroci:

Prilog 2. "EuroScore Parsonnet" kalkulator (Microsoft® Access)

EuroSCORE & Parsonnet Logistic Risk Assessments Of Cardiac Surgery, Version 11.

Dostupno na: <http://www.zunis.org/Risk%20of%20Cardiac%20Surgery.htm>).

EUROSCORE & Parsonnet Logistic Risk Assessments Of Cardiac Surgery	
Please Note: As you use this calculator, you are simultaneously calculating 2 different Risk Scores. The EUROSCORE and Parsonnet scores use different variables, as indicated in the far left-hand column. Please pay attention to this as you proceed.	
E,P Age in years	20
E,P Sex	Female
CLINICAL RISKS	
P Smoker	No
P Hypercholesterolemia	No
P Hypertension	No
P Diabetes	No
P Obesity	No
P Family History of CHD	No
CLINICAL FEATURES & COMORBIDITY	
P Aortic Valve Disease	No
P Mitral Valve Disease	No
E LV Ejection Fraction in %	50
E Serum creatinine > 2.26 mg%	No
E C.O.P.D.	No
E Systolic PAP > 60 mmHg	No
E Unstable angina	No
E Recent myocardial infarction (< 90 days)	No
P LV Aneurysm	No
P Preop IABP	No
E Active endocarditis	No
E Neurological dysfunction	No
E Extracardiac arteriopathy	No
E,P Previous cardiac surgery	No
E,P Critical preoperative state	No
TYPE OF SURGERY	
E Emergency (within 24hrs)	No
E,P Other than isolated C.A.B.G.	No
E Surgery on thoracic aorta	No
E Postinfarct septal rupture	No
EUROSCORE predicted mortality (logistic)	1.1%
Parsonnet predicted 30 day mortality	0.3%
<p>Nashef SAM et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). European Journal of Cardio-thoracic Surgery 1999;16:9-13</p> <p>Parsonnet V et al. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. Circulation. 1989;79:13-12</p> <p>Designed by Dr John Bayliss (1999-2002) v11 West Hertfordshire Cardiology HTML transfer by Dr. John Coyle</p>	

Prilog 3. Pregledna tabela i spisak referenci odabranih publikovanih studija o SVR kod pacijenata sa ICM

No	Godina	SVR Studija	No	pFUP (meseći)	LV-ESVI (mL / m ²)			LV-EF (%)		Mortalitet*	Preživljavanje [‡] (period)	Period
					Preop.	Postop.	% Red.	Preop.	Postop.			
1.	2005.	Ribeiro et al. ⁽¹⁾	39	24	107	62	42%	30%	46%	2.6%	97%	NR
2.	2006.	Ribeiro et al. ⁽²⁾	63	24	118	73	48%	29%	41%	4.7%	96%	NR
3.	2009.	Jones et al. (STICH-II) ⁽³⁾	454 [†]	48	83	67	19%	28%	NR	6.0%	68%	2002. - 2007.
4.	2011.	Marchenko et al. (Post STICH) ⁽⁴⁾	116	31	96	66	31%	32%	39%	3.5%	78%	2005. - 2008.
5.	2013.	Wakasa et al. ⁽⁵⁾	323	34	118	75	37%	25%	32%	4.6%	74%	2000. - 2010.
6.	2013.	Goh et al. (Post STICH) ⁽⁶⁾	21	78	61	45	27%	30%	39%	∅	86%	2002. - 2006.
7.	2013.	D'Mello et al. ⁽⁷⁾	59	6	48	33	32%	33%	44%	5.7%	NR	2007. - 2008.
8.	2013.	Liu et al. ⁽⁸⁾	94	30	77	53	32%	28%	NR	4.3	55%	1998. - 2008.
9.	2013.	Dabic et al. (RS) ⁽⁹⁾	26	NR	NR	NR	NR	35%	38%	NR	NR	2002. - 2004.
10.	2012.	Wang et al. ⁽¹⁰⁾	62	12	NR	NR	NR	34%	42%	6.5%	72%	2000. - 2009.
11.	2012.	Klein et al. ⁽¹¹⁾	92	47	98	60	39%	25%	36%	9.7%	79%	2002. - 2007.
12.	2012.	Chen et al. ⁽¹²⁾	194	26	94	46	52%	37%	45%	4.1%	73%	1998. - 2010.
13.	2011.	Dor et al. [‡] (EVCPP) ⁽¹³⁾	117	NR	96	47	52%	33%	44%	3.4%	88%	2002. - 2008.
14.	2011.	Isomura et al. ⁽¹⁴⁾	90	NR	123	95	23%	23%	28%	8.8%	73%	2000. - 2009.
15.	2011.	Matsui et al. ⁽¹⁵⁾	323	34	113	68	40%	24%	31%	5.0%	73%	2000. - 2010.
16.	2011.	Witkowski et al. ⁽¹⁶⁾	79	31	71	45	41%	27%	36%	NR	83%	2002. - 2008.
17.	2011.	Skelley et al. ⁽¹⁷⁾	87	22	108	65	40%	23%	32%	4.6%	58%	2002. - 2008.
18.	2010.	Di Donato et al. (TRISVR) ⁽¹⁸⁾	216	38	94	60	37%	28%	34%	5.4%	82%	2001. - 2009.
19.	2010.	D'Onofrio et al. ⁽¹⁹⁾	182	72	71	50	30%	34%	40%	4.9%	77%	2001. - 2008.
20.	2010.	Serrano et al. ⁽²⁰⁾	169	36	NR	NR	NR	22%	40%	7.0%	89%	1992. - 1995.

21.	2010.	Hu et al. ⁽²¹⁾	145	59	NR	NR	NR	33%	NR	3.0%	86%	1995. - 2005.
22.	2010.	Pocar et al. ⁽²²⁾	31	44	66	37	44%	31%	39%	∅	NR	1998. - 2007.
23.	2010.	Yoon et al. ⁽²³⁾	360	NR	NR	NR	NR	17%	NR	NR	76%	1997. - 2007.
24.	2009.	Zheng et al. ⁽²⁴⁾	202	58	NR	NR	NR	34%	37%	2.0%	83%	1995. - 2005.
25.	2009.	Yoda et al. ⁽²⁵⁾	56	NR	NR	NR	NR	26%	36%	NR	72%	NR
26.	2009.	Unic et al. (HR) ⁽²⁶⁾	85	31	NR	NR	NR	40%	NR	3.5%	77%	1998. - 2009.
27.	2009.	Dzemali et al. ⁽²⁷⁾	120	68	92	56	40%	39%	48%	4.5%	85%	2000. - 2003.
28.	2009.	Suma et al. ⁽²⁸⁾	76	84	123	74	40%	24%	33%	7.9%	68%	1999. - 2007.
29.	2009.	Di Donato et al. (TRISVR) ⁽²⁹⁾	178	30	88	43	52%	29%	40%	7.9%	60%	2001. - 2009.
30.	2009.	Almeida et al. ⁽³⁰⁾	28	66	67	46	32%	32%	46%	14.3%	82%	1999. - 2006.
31.	2008.	Mukaddirov et al. ⁽³¹⁾	53	76	NR	NR	NR	31%	NR	1.9%	73%	1985. - 2004.
32.	2008.	Takeda et al. ⁽³²⁾	72	40	111	59	47%	25%	39%	2.8%	71%	1999. - 2007.
33.	2008.	Prucz et al. ⁽³³⁾	120	38	NR	NR	NR	22%	34%	6.4%	75%	2002. - 2005.
34.	2007.	Lee et al. ⁽³⁴⁾	49	28	NR	NR	NR	24%	35%	6.9%	NR	2001. - 2006.
35.	2007.	Battaloglu et al. ⁽³⁵⁾	127	26	NR	NR	NR	39%	42%	3.0%	90%	2001. - 2006.
36.	2007.	Williams et al. ⁽³⁶⁾	78	NR	99	63	37%	26%	36%	7.7%	78%	2002. - 2005.
37.	2007.	Menicanti et al. (TRISVR) ⁽³⁷⁾	1161	56	85	51	40%	33%	40%	4.7%	73%	1998. - 2005.
38.	2006.	Tulner et al. ⁽³⁸⁾	39	6	109	59	56%	27%	36%	10.3%	87%	NR
39.	2006.	Sartipy et al. ⁽³⁹⁾	136	50	NR	NR	NR	26%	NR	7.4%	68%	1994. - 2005.
40.	2006.	Patel et al. ⁽⁴⁰⁾	69	17	103	65	37%	26%	36%	7.2%	76%	2002. - 2005.
41.	2006.	O'Neill et al. ⁽⁴¹⁾	220	28	120	77	36%	21%	25%	1.0%	80%	1997. - 2003.
42.	2006.	Adams et al. ⁽⁴²⁾	89	NR	92	59	36%	28%	NR	3.4%	82%	1996. - 2005.
43.	2006.	Hernandez et al. (STS) ⁽⁴³⁾	731	NR	NR	NR	NR	28%	NR	9.3%	NR	2002. - 2004.
44.	2006.	Jain et al. ⁽⁴⁴⁾	98	23	72	50	31%	24%	28%	8.1%	NR	2003. - 2005.
45.	2005.	Marchenko et al. ⁽⁴⁵⁾	158	23	NR	NR	NR	37%	46%	6.3%	NR	1997. - 2003.
46.	2005.	Yamaguchi et al. ⁽⁴⁶⁾	48	60	137	65	47%	22%	33%	6.2%	90%	1990. - 2004.
47.	2005.	Lange et al. ⁽⁴⁷⁾	305	98	97	NR	NR	33%	NR	6.2%	75%	1974. - 2000.
48.	2005.	Antunes et al. ⁽⁴⁸⁾	110	87	NR	NR	NR	NR	NR	∅	91%	1988. - 2001.

49.	2004.	Dor et al. (CEVPP) ⁽⁴⁹⁾	1150	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7.5%	NR	1984. - 2004.
50.	2004.	Mickleborough et al. (MLC) ⁽⁵⁰⁾	285	63	97	65	33%	24%	34%	2.8%	82%	1983. - 2002.
51.	2004.	Cirillo et al. ⁽⁵¹⁾	69	21	65	38	42%	32%	44%	4.3%	90%	1997. - 2002.
52.	2004.	Maxey et al. ⁽⁵²⁾	56	NR	NR	NR	NR	22%	33%	1.8%	NR	1998. - 2002.
53.	2004.	Di Donato et al. ¹ (TRISVR) ⁽⁵³⁾	74	40	69	43	38%	39%	42%	5.4%	73%	1998. - 2001.
54.	2004.	Athanasuleas et al. (RESTORE) ⁽⁵⁴⁾	1198	60	80	51	37%	29%	39%	5.3%	69%	1998. - 2003.
55.	2004.	Lundblad et al. ⁽⁵⁵⁾	159	68	NR	NR	NR	34%	NR	8.2%	78%	1989. - 2003.
56.	2004.	Calafiore et al. ⁽⁵⁶⁾	22	7	78	49	38%	38%	39%	Ø	NR	2002. - 2002.
57.	2003.	Bolooki et al. ⁽⁵⁷⁾	157	61	NR	NR	NR	28%	NR	16%	53%	1979. - 2000.
58.	2003.	Trehan et al. ⁽⁵⁸⁾	129	NR	109	64	42%	30%	47%	2.3%	NR	1988. - 2001.
59.	2003.	Hata et al. ⁽⁵⁹⁾	58	31	NR	NR	NR	27%	35%	3.4%	95%	1996. - 2001.
60.	2002.	Kaza et al. ⁽⁶⁰⁾	34	NR	NR	NR	NR	26%	35%	2.9%	NR	1998. - 2001.
61.	2002.	Tavakoli et al. ⁽⁶¹⁾	95	67	123	79	36%	38%	44%	8.0%	73%	1989. - 1998.
62.	2002.	Benetis et al. ⁽⁶²⁾	47	NR	NR	NR	NR	24%	29%	25.5%	NR	1996. - 2002.
63.	2001.	Mickleborough et al. (MLC) ⁽⁶³⁾	196	51	NR	NR	NR	25%	33%	2.6%	84%	1983. - 1997.
64.	2001.	Athanasuleas et al. (RESTORE) ⁽⁶⁴⁾	439	18	109	69	37%	29%	39%	6.6%	89%	1998. - 1999.
65.	2001.	Cherniavsky et al. ⁽⁶⁵⁾	41	NR	78	47	40%	38%	49%	7.3%	NR	1998. - 2000.
66.	2001.	Doss et al. ⁽⁶⁶⁾	52	NR	NR	NR	NR	33%	34%	1.9%	85%	1989. - 1996.
67.	2000.	Silveira et al. ⁽⁶⁷⁾	94	NR	NR	NR	NR	22%	NR	7.4%	NR	1990. - 1999.
68.	2000.	Raman et al. ⁽⁶⁸⁾	23	NR	NR	NR	NR	30%	36%	9.1%	NR	1997. - 1999.
69.	1999.	Di Mattia et al. ⁽⁶⁹⁾	39	56	NR	NR	NR	43%	61%	6.3%	73%	1988. - 1997.
70.	1998.	Vicol et al. ⁽⁷⁰⁾	61	58	NR	NR	NR	NR	NR	9.8%	NR	1985. - 1995.
71.	1998.	Pasini et al. ⁽⁷¹⁾	139	63	NR	NR	NR	NR	NR	7.2%	75%	1979. - 1993.
72.	1998.	Vural et al. ⁽⁷²⁾	248	39	NR	NR	NR	NR	NR	6.0%	88%	1991. - 1996.
73.	1998.	Dor et al. (EVCPP) ⁽⁷³⁾	100	18	174	59	66%	23%	39%	12.0%	NR	1987. - 1996.
74.	1997.	Turkay et al. ⁽⁷⁴⁾	72	22	NR	NR	NR	43%	54%	4.1%	NR	1992. - 1996.
75.	1996.	Hamulu et al. ⁽⁷⁵⁾	69	24	NR	NR	NR	28%	42%	2.8%	88%	1991. - 1995.
76.	1995.	Grossi et al. ⁽⁷⁶⁾	45	15	NR	NR	NR	25%	37%	15.6%	86%	1989. - 1993.

77.	1994.	Coltharp et al. ⁽⁷⁷⁾	523	60	NR	NR	NR	NR	NR	7.5%	68%	1968. - 1993.
78.	1992.	Cooley et al. ⁽⁷⁸⁾	136	8	NR	NR	NR	26%	38%	17.0%	85%	1989. - 1991.
79.	1992.	Komeda et al. ⁽⁷⁹⁾	336	66	NR	NR	NR	NR	NR	6.8%	82%	1978. - 1989.
80.	1991.	Baciewicz et al. ⁽⁸⁰⁾	296	NR	NR	NR	NR	35%	NR	5.0%	77%	1974. - 1986.
81.	1990.	Couper et al. ⁽⁸¹⁾	303	60	NR	NR	NR	NR	NR	13.0%	57%	1971. - 1988.
82.	1989.	Cosgrove et al. ⁽⁸²⁾	1183	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8.0%	NR	1972. - 1987.
83.	1989.	Mangschau et al. ⁽⁸³⁾	41	10	107	82	24%	31%	33%	14.6%	NR	1984. - 1986.
84.	1986.	Faxon et al. (CASS) ⁽⁸⁴⁾	238	NR	NR	NR	NR	NR	NR	9.0%	72%	1974. - 1979.
85.	1984.	Olearchyk et al. ⁽⁸⁵⁾	244	56	NR	NR	NR	NR	NR	11.0%	69%	1971. - 1984.
86.	1981.	Reddy et al. ⁽⁸⁶⁾	1572	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8.5%	80%	1958. - 1979.
87.	1981.	Jones et al. ⁽⁸⁷⁾	72	24	NR	NR	NR	35%	NR	2.8%	90%	1974. - 1979.
88.	1980.	Jais et al. ⁽⁸⁸⁾	70	47	NR	NR	NR	NR	NR	14.0%	65%	1968. - 1976.
89.	1976.	Sbokos et al. ⁽⁸⁹⁾	20	24	NR	NR	NR	NR	NR	10.0%	80%	1973. - 1975.
90.	1968.	Favoloro et al. ⁽⁹⁰⁾	80	NR	NR	NR	NR	NR	NR	13.0%	61%	1959. - 1967.
91.	2010.	Kočica (KCS)	40	22	72	47	35%	31%	46%	7.5%	77%	2005. - 2010.
ZBIRNI PRIKAZ (Σ ili prosečne vrednosti)			18055	41	95	58	39%	30%	39%	6.5%	78%	1958. - 2010.

Legenda: Crvena polja - RCT; Plava polja - non-RCT registri; Zelena polje - studijska grupa u disertaciji; pFUP - prosečan period praćenja (eng. follow-up period); RCT - randomizovana kontrolisana studija; NR - nema podataka u referenci.

* Hospitalni mortalitet ili mortalitet unutar 30 dana iz bilo kog razloga (i.e. srčani i nesrčani), zavisno od reference.

‡ Aktuarijano petogodišnje preživljavanje (ako je takva analiza rađena), odnosno, preživljavanje u FUP (ako nije rađena analiza preživljavanja).

§ Prva objavljena RCT koja je poredila CABG i CABG+SVR (očuvana vijabilnost prednjeg zida kod svih pacijenata!!!).

† Broj randomizovanih pacijenata kod kojih je i urađena planirana SVR operacija (ukupno randomizovano 501 u SVR grupi).

£ Pacijenti koji ne ispunjavaju kriterijume za STICH-II studiju.

‡ SVR kod pacijenata unutar 30 dana od MI prednjeg zida.

Pretragom PubMed baze podataka (US National Library of Medicine - National Institutes of Health), koristeći sledeći kombinovani upitnik:

```
("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgical"[All Fields]) AND ("heart ventricles"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "ventricles"[All Fields]) OR "heart ventricles"[All Fields] OR "ventricular"[All Fields])) AND (restoration[All Fields] OR remodeling[All Fields] OR ("reconstructive surgical procedures"[MeSH Terms] OR ("reconstructive"[All Fields] AND "surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "reconstructive surgical procedures"[All Fields] OR "reconstruction"[All Fields])) AND ((Comparative Study[ptyp] OR Evaluation Studies[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Observational Study[ptyp]) AND (hasabstract[text] AND "loattrfree full text"[sb] AND "loattrfull text"[sb]) AND "humans"[MeSH Terms]),
```

izdvojeno je ukupno 305 radova, koji su pažljivo pregledani, zajedno sa referencama u njima, nakon čega je odabrano ukupno 90 studija o SVR i to, 4 RCT i 86 observacione, non-RCT (**Tabela 83**). Prilikom formiranja ove tabele, u obzir nisu uzete razlike u modalitetima SVR procedura, niti primarni ciljevi istraživanja, već samo parametri koji su (delimično ili potpuno) komparabilni sa ovom studijom (videti zaglavlje tabele). U studijama koje su navodile samo vrednosti LV-ESV, kalkulacija LV-ESVI je vršena prema prosečnoj BSA = 1.7 m². Aktuarijalno preživljavanje je navođeno za petogodišnji period, u svim studijama koje su imale takve kalkulacije. Kod ostalih studija, koje su analizirale preživljavanje u kraćem roku (e.g. 1, 3 godine) od 5 godina, navođeno je preživljavanje u najdužem saopštenom periodu.

Spisak referenci za tabelu dat je zasebno, sa namerom i željom da ova pregledna tabela posluži i drugim istraživačima.

Reference uz Prilog 3:

1. Ribeiro GA, Antoniali F, Lopes MM, Costa CE, Albuquerque AN, Franchini KG. Left ventricular reconstruction brings benefit for patients with ischemic cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2006;12(3):189-94.
2. Ribeiro GA, da Costa CE, Lopes MM, Albuquerque AN, Antoniali F, Reinert GA, et al. Left ventricular reconstruction benefits patients with ischemic cardiomyopathy and non-viable myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(2):196-201.
3. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med.* 2009;360(17):1705-17.
4. Marchenko A, Chernyavsky A, Efendiev V, Volokitina T, Karaskov A. Results of coronary artery bypass grafting alone and combined with surgical ventricular reconstruction for ischemic heart failure. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2011;13(1):46-51.
5. Wakasa S, Matsui Y, Isomura T, Takanashi S, Yamaguchi A, Komiya T, et al. Impact of left ventricular remodelling on outcomes after left ventriculoplasty for ischaemic cardiomyopathy: Japanese surgical ventricular reconstruction group experience. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2013;16(6):785-91.
6. Goh S, Prior D, Newcomb A, McLellan A, Mack J, Callaghan S, et al. Surgical ventricular restoration procedure: single-center comparison of Surgical Treatment of Ischemic Heart Failure (STICH) versus non-STICH patients. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(2):506-12.
7. D'Mello M, Kurudamannil AA, Reddy DJ, Raju PS. Postmyocardial infarction left ventricular dysfunction - assessment and follow up of patients undergoing surgical ventricular restoration by the endoventricular patchplasty. *Indian Heart J.* 2013;65(1):17-23.
8. Liu J, Liu Z, Zhao Q, Chen A, Wang Z, Zhu D. Role of surgical ventricular restoration in the treatment of ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(4):1315-21.
9. Dabic P, Borovic S, Gradinac S, Neskovic AN. Utilisation of sphericity indices in the assessment of left ventricular shape and function after surgical ventricular restoration in patients recovered from anterior myocardial infarction. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8((Suppl 1)):O175
10. Wang X, He X, Mei Y, Ji Q, Feng J, Cai J, et al. Early results after surgical treatment of left ventricular aneurysm. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:126.
11. Klein P, Braun J, Holman ER, Versteegh MI, Verwey HF, Dion RA, et al. Management of mitral regurgitation during left ventricular reconstruction for ischemic heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(1):74-80; discussion -1.
12. Chen X, Qiu ZB, Xu M, Liu LL, Jiang YS, Wang LM. Surgery for left ventricular aneurysm after myocardial infarction: techniques selection and results assessment. *Chin Med J.* 2012;125(24):4373-9.
13. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, Sabatier M, Montiglio F. Favorable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(4):905-16, 16.e1-4.
14. Isomura T, Hoshino J, Fukada Y, Kitamura A, Katahira S, Kondo T, et al. Volume reduction rate by surgical ventricular restoration determines late outcome in ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):423-31.
15. Matsui Y, Arai H, Isomura T, Kokaji K, Kobayashi J, Komiya T, et al. Early and Long-term Results of Left Ventriculoplasty for Ischemic Cardiomyopathy-Japanese Multicenter Study. *J Card Fail.* 2011;17(9):S137.
16. Witkowski TG, ten Brinke EA, Delgado V, Ng AC, Bertini M, Marsan NA, et al. Surgical ventricular restoration for patients with ischemic heart failure: determinants of two-year survival. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):491-8.
17. Skelley NW, Allen JG, Arnaoutakis GJ, Weiss ES, Patel ND, Conte JV. The impact of volume reduction on early and long-term outcomes in surgical ventricular restoration for severe heart failure. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):104-11; discussion 11-2.
18. Di Donato M, Castelvechchio S, Menicanti L. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(4):375-81.

19. D'Onofrio A, Cugola D, Bolgan I, Menicanti L, Fabbri A, Di Donato M. Surgical ventricular reconstruction with different myocardial protection strategies. A propensity matched analysis. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2010;10(4):530-4.
20. Serrano CV, Jr., Ramires JA, Soeiro Ade M, Cesar LA, Hueb WA, Dallan LA, et al. Efficacy of aneurysmectomy in patients with severe left ventricular dysfunction: favorable short-and long-term results in ischemic cardiomyopathy. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2010;65(10):947-52.
21. Hu SS, Fan HG, Zheng Z, Feng W, Wang W, Song YH, et al. Left ventricular reconstruction with no-patch technique: early and late clinical outcomes. *Chin Med J.* 2010;123(23):3412-6.
22. Pocar M, Di Mauro A, Passolunghi D, Moneta A, Alsheraei AM, Bregasi A, et al. Predictors of adverse events after surgical ventricular restoration for advanced ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(5):1093-100.
23. Yoon DY, Smedira NG, Nowicki ER, Hoercher KJ, Rajeswaran J, Blackstone EH, et al. Decision support in surgical management of ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(2):283-93, 93.e1-7.
24. Zheng Z, Fan H, Feng W, Zhang S, Yuan X, Wang L, et al. Surgery of left ventricular aneurysm: a propensity score-matched study of outcomes following different repair techniques. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2009;9(3):431-6.
25. Yoda M, Tenderich G, Zittermann A, Schulte-Eistrup S, Al-Deili M, Korfer R, et al. Reconstructive surgery for an akinetic anterior ventricular wall in ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(4):227-32.
26. Unic D, Baric D, Sutlic Z, Rudez I, Ivkovic M, Planinc M, et al. Long-term results after reconstructive surgery for aneurysms of the left ventricle. *Heart Surg Forum.* 2009;12(6):E354-6.
27. Dzemali O, Risteski P, Bakhtiary F, Singer E, Zierer A, Kleine P, et al. Surgical left ventricular remodeling leads to better long-term survival and exercise tolerance than coronary artery bypass grafting alone in patients with moderate ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(3):663-8.
28. Suma H, Tanabe H, Uejima T, Isomura T, Horii T. Surgical ventricular restoration combined with mitral valve procedure for endstage ischemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(2):280-4; discussion 4-5.
29. Di Donato M, Castelvechchio S, Kukulski T, Bussadori C, Giacomazzi F, Frigiola A, et al. Surgical ventricular restoration: left ventricular shape influence on cardiac function, clinical status, and survival. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(2):455-61.
30. Almeida RM. Surgical reverse remodelling of the left ventricle: 111 months of follow-up. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(4):470-7.
31. Mukaddirov M, Frapier JM, Demaria RG, Albat B. Surgical treatment of postinfarction anterior left ventricular aneurysms: linear vs. patch plasty repair. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2008;7(2):256-61.
32. Takeda K, Matsumiya G, Sakaguchi T, Matsue H, Masai T, Otake S, et al. Long-term results of left ventricular reconstructive surgery in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a multicenter study. *Circ J.* 2008;72(11):1730-6.
33. Prucz RB, Weiss ES, Patel ND, Nwakanma LU, Baumgartner WA, Conte JV. Coronary artery bypass grafting with or without surgical ventricular restoration: a comparison. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(3):806-14; discussion -14.
34. Lee S, Chang BC, Youn YN, Kwak YL, Yoo KJ. Changes in left ventricular function and dimension after surgical ventricular restoration with or without concomitant mitral valve procedure. *Circ J.* 2007;71(10):1516-20.
35. Battaloglu B, Erdil N, Nisanoglu V. Left ventricular aneurysmal repair within 30 days after acute myocardial infarction: early and mid-term outcomes. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):154-9.
36. Williams JA, Weiss ES, Patel ND, Nwakanma LU, Conte JV. Outcomes following surgical ventricular restoration for patients with clinically advanced congestive heart failure (New York Heart Association Class IV). *J Card Fail.* 2007;13(6):431-6.
37. Menicanti L, Castelvechchio S, Ranucci M, Frigiola A, Santambrogio C, de Vincentiis C, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(2):433-41.
38. Tulner SA, Bax JJ, Bleeker GB, Steendijk P, Klautz RJ, Holman ER, et al. Beneficial hemodynamic and clinical effects of surgical ventricular restoration in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1721-7.
39. Sartipy U, Albage A, Lindblom D. Risk factors for mortality and hospital re-admission after surgical ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(5):762-9.

40. Patel ND, Williams JA, Nwakanma LU, Waldron MM, Bluemke DA, Conte JV. Surgical ventricular restoration for advanced congestive heart failure: should pulmonary hypertension be a contraindication? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):879-88; discussion 88.
41. O'Neill JO, Starling RC, McCarthy PM, Albert NM, Lytle BW, Navia J, et al. The impact of left ventricular reconstruction on survival in patients with ischemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(5):753-9.
42. Adams JD, Fedoruk LM, Tache-Leon CA, Peeler BB, Kern JA, Tribble CG, et al. Does preoperative ejection fraction predict operative mortality with left ventricular restoration? *Ann Thorac Surg.* 2006;82(5):1715-9; discussion 9-20.
43. Hernandez AF, Velazquez EJ, Dullum MK, O'Brien SM, Ferguson TB, Peterson ED. Contemporary performance of surgical ventricular restoration procedures: data from the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database. *Am Heart J.* 2006;152(3):494-9.
44. Jain AR, Gupta VM, Shah DS, Trivedi BR, Nagesh A, Shastri NA, et al. Treatment of congestive heart failure (CHF) due to post myocardial infarction dilatation using different techniques of surgical ventricular restoration (SVR). *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;22(1):73.
45. Marchenko AV, Cherniavsky AM, Volokitina TL, Alsov SA, Karaskov AM. Left ventricular dimension and shape after postinfarction aneurysm repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(3):475-80; discussion 80.
46. Yamaguchi A, Adachi H, Kawahito K, Murata S, Ino T. Left ventricular reconstruction benefits patients with dilated ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):456-61.
47. Lange R, Guenther T, Augustin N, Noebauer C, Wottke M, Busch R, et al. Absent long-term benefit of patch versus linear reconstruction in left ventricular aneurysm surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(2):537-41; discussion 42.
48. Antunes PE, Silva R, Ferrao de Oliveira J, Antunes MJ. Left ventricular aneurysms: early and long-term results of two types of repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(2):210-5.
49. Dor V, Sabatier M, Montiglio F, Civaia F, DiDonato M. Endoventricular patch reconstruction of ischemic failing ventricle. a single center with 20 years experience. advantages of magnetic resonance imaging assessment. *Heart Fail Rev.* 2004;9(4):269-86.
50. Mickleborough LL, Merchant N, Ivanov J, Rao V, Carson S. Left ventricular reconstruction: Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(1):27-37.
51. Cirillo M, Amaducci A, Brunelli F, Dalla Tomba M, Parrella P, Tasca G, et al. Determinants of postinfarction remodeling affect outcome and left ventricular geometry after surgical treatment of ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(6):1648-56.
52. Maxey TS, Reece TB, Ellman PI, Butler PD, Kern JA, Tribble CG, et al. Coronary artery bypass with ventricular restoration is superior to coronary artery bypass alone in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(2):428-34.
53. Di Donato M, Frigiola A, Benhamouda M, Menicanti L. Safety and efficacy of surgical ventricular restoration in unstable patients with recent anterior myocardial infarction. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl 1):Ii169-73.
54. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di Donato M, et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1439-45.
55. Lundblad R, Abdelnoor M, Svennevig JL. Surgery for left ventricular aneurysm: early and late survival after simple linear repair and endoventricular patch plasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(3):449-56.
56. Calafiore AM, Mauro MD, Di Giammarco G, Gallina S, Iaco AL, Contini M, et al. Septal reshaping for exclusion of anteroseptal dyskinetic or akinetic areas. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):2115-21.
57. Bolooki H, DeMarchena E, Mallon SM, Katariya K, Barron M, Bolooki HM, et al. Factors affecting late survival after surgical remodeling of left ventricular aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):374-83; discussion 83-5.
58. Trehan N, Kohli V, Meharwal ZS, Mishra Y, Sharma VK, Mishra M. Surgical treatment of post infarction left ventricular aneurysms: our experience with double breasting and Dor's repair. *J Card Surg.* 2003;18(2):114-20.
59. Hata M, Raman JS, Storer M, Matalanis G, Rosalion A, Buxton BF, et al. The mid-term outcome of geometric endoventricular repair for the patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9(4):241-4.

60. Kaza AK, Patel MR, Fiser SM, Long SM, Kern JA, Tribble CG, et al. Ventricular reconstruction results in improved left ventricular function and amelioration of mitral insufficiency. *Ann Surg.* 2002;235(6):828-32.
61. Tavakoli R, Bettex D, Weber A, Brunner H, Genoni M, Pretre R, et al. Repair of postinfarction dyskinetic LV aneurysm with either linear or patch technique. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(1):129-34.
62. Benetis R, Jankauskiene L, Vaskelyte J. Initial results of left ventricular remodelling operations. *Medicina.* 2002;38 Suppl 2:101-5.
63. Mickleborough LL, Carson S, Ivanov J. Repair of dyskinetic or akinetic left ventricular aneurysm: results obtained with a modified linear closure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(4):675-82.
64. Athanasuleas CL, Stanley AW, Jr., Buckberg GD, Dor V, DiDonato M, Blackstone EH. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1199-209.
65. Cherniavsky AM, Karaskov AM, Marchenko AV, Mikova NV. Preoperative modeling of an optimal left ventricle volume for surgical treatment of ventricular aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(4):777-82.
66. Doss M, Martens S, Sayour S, Hemmer W. Long term follow up of left ventricular function after repair of left ventricular aneurysm. A comparison of linear closure versus patch plasty. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(4):783-5.
67. Silveira WL, Leite AF, Soares EC, Nery MW, Carneiro AF, Oliveira VG. Short-term follow-up of patients after aneurysmectomy of the left ventricle. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(5):401-4.
68. Raman JS, Sakaguchi G, Buxton BF. Outcome of geometric endoventricular repair in impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(3):1127-9.
69. Di Mattia DG, Di Biasi P, Salati M, Mangini A, Fundaro P, Santoli C. Surgical treatment of left ventricular post-infarction aneurysm with endoventriculoplasty: late clinical and functional results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(4):413-8.
70. Vicol C, Rupp G, Fischer S, Summer C, Dietrich Bolte H, Struck E. Linear repair versus ventricular reconstruction for treatment of left ventricular aneurysm: a 10-year experience. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1998;39(4):461-7.
71. Pasini S, Gagliardotto P, Punta G, Del Ponte S, Serra M, Parisi F, et al. Early and late results after surgical therapy of postinfarction left ventricular aneurysm. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1998;39(2):209-15.
72. Vural KM, Sener E, Ozatik MA, Tasdemir O, Bayazit K. Left ventricular aneurysm repair: an assessment of surgical treatment modalities. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13(1):49-56.
73. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, Montiglio F, Toso A, Maioli M. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116(1):50-9.
74. Turkay C, Mete A, Yilmaz M, Celik B, Kumbasar D, Sancaktar O, et al. Comparative methods of repairing left ventricular aneurysms. *Tex Heart Inst J.* 1997;24(4):343-8.
75. Hamulu A, Discigil B, Ozbaran M, Atay Y, Yagdi T, Buket S, et al. Endoaneurysmorrhaphy for left ventricular aneurysm. Follow-up in 69 patients. *Tex Heart Inst J.* 1996;23(3):207-10.
76. Grossi EA, Chinitz LA, Galloway AC, Delianides J, Schwartz DS, McLoughlin DE, et al. Endoventricular remodeling of left ventricular aneurysm. Functional, clinical, and electrophysiological results. *Circulation.* 1995;92(9 Suppl):Ii98-100.
77. Coltharp WH, Hoff SJ, Stoney WS, Alford WC, Jr., Burrus GR, Glassford DM, Jr., et al. Ventricular aneurysmectomy. A 25-year experience. *Ann Surg.* 1994;219(6):707-13; discussion 13-4.
78. Cooley DA, Frazier OH, Duncan JM, Reul GJ, Krajcer Z. Intracavitary repair of ventricular aneurysm and regional dyskinesia. *Ann Surg.* 1992;215(5):417-23; discussion 23-4.
79. Komeda M, David TE, Malik A, Ivanov J, Sun Z. Operative risks and long-term results of operation for left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(1):22-8; discussion 8-9.
80. Baciewicz PA, Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Cohen CL, Tao X, et al. Late follow-up after repair of left ventricular aneurysm and (usually) associated coronary bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1991;68(2):193-200.
81. Couper GS, Bunton RW, Birjiniuk V, DiSesa VJ, Fallon MP, Collins JJ, Jr., et al. Relative risks of left ventricular aneurysmectomy in patients with akinetic scars versus true dyskinetic aneurysms. *Circulation.* 1990;82(5 Suppl):Iv248-56.

82. Cosgrove DM, Lytle BW, Taylor PC, Stewart RW, Golding LA, Mahfood S, et al. Ventricular aneurysm resection. Trends in surgical risk. *Circulation*. 1989;79(6 Pt 2):197-101.
83. Mangschau A. Akinetic versus dyskinetic left ventricular aneurysms diagnosed by gated scintigraphy: difference in surgical outcome. *Ann Thorac Surg*. 1989;47(5):746-51.
84. Faxon DP, Myers WO, McCabe CH, Davis KB, Schaff HV, Wilson JW, et al. The influence of surgery on the natural history of angiographically documented left ventricular aneurysm: the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1986;74(1):110-8.
85. Olearchyk AS, Lemole GM, Spagna PM. Left ventricular aneurysm. Ten years' experience in surgical treatment of 244 cases. Improved clinical status, hemodynamics, and long-term longevity. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;88(4):544-53.
86. Reddy SB, Cooley DA, Duncan JM, Norman JC. Left ventricular aneurysm: Twenty-year surgical experience with 1572 patients at the Texas Heart Institute. *Cardiovascular diseases*. 1981;8(2):165-86.
87. Jones EL, Craver JM, Hurst JW, Bradford JA, Bone DK, Robinson PH, et al. Influence of left ventricular aneurysm on survival following the coronary bypass operation. *Ann Surg*. 1981;193(6):733-42.
88. Jais JM, Marchand M, de Riberolles C, Dubuis C, Neveux JY, Hazan E. Surgery of post-myocardial infarction scars. Early and late results in 70 patients. *British heart journal*. 1980;43(4):436-9.
89. Sbokos CG, Monro JL, Ross JK. Elective operations for post-infarction left ventricular aneurysms. *Thorax*. 1976;31(1):55-62.
90. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Westcott RN, Suarez E, Lozada J. Ventricular aneurysm--clinical experience. *Ann Thorac Surg*. 1968;6(3):227-45.

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Mladen J. Kočica,

Rođen je 02. septembra 1961. godine u Aranđelovcu.

Na Medicinskom fakultetu u Beogradu, diplomirao je 1995. godine, sa prosečnom ocenom 9.25.

Od 1995. godine zaposlen u Klinici za kardiohirurgiju KCS, gde je obavljao dužnosti Načelnika centra za naučno-istraživačku delatnost i zamenika Direktora klinike. Trenutno obavlja dužnost potpredsednika Stručnog saveta KCS.

Specijalističke studije iz opšte hirurgije upisao 1996. godine. Specijalistički ispit je položio sa odličnim uspehom 2001. godine i stekao zvanje specijaliste opšte hirurgije. Subspecijalizaciju iz oblasti kardiohirurgije upisao 2007. godine. Završni ispit je položio sa odličnim uspehom 2009. godine.

Magistarske studije iz Vaskularne hirurgije i angiologije, upisao 1996. godine. Usmeni magistaski ispit položio 2005. godine, sa odličnim uspehom. Odlukom Naučnog Veća Medicinskog fakulteta i Rektorata Univerziteta u Beogradu, odobrena mu je izrada doktorske disertacije na osnovu broja radova objavljenih u vodećim stručnim časopisima.

Instruktorski kurs Evropskog Resuscitacionog Saveta je položio 2008. godine. Pohađao je i dobio setifikat Master kursa rekonstruktivne hirurgije srčanih zalistaka 2014. godine.

Od 2002. do 2004. (na jednomesečnoj bazi) radio je u laboratoriji Prof. Francisco Torrent-Guasp-a (Španija), na razvoju nove koncepcije miokardne strukture i funkcije. Tokom septembra 2003. godine, u laboratoriji za eksperimentalnu kardiologiju, Klinike La-Fe, u Valensiji (Španija), sa Prof. Juan-Cosin Aguillar-om, radio je na sonomikrometrijskom ispitivanju sekvence elektro-mehaničkih događaja u komornom miokardu. Tokom iste godine, u Klinici za kardiohirurgiju Univerzitetske bolnice u

Valensiji, u timu Prof. Anastasia Montera, usavršavao se u oblasti restorativne hirurgije leve komore, kod bolesnika sa ishemijskom kardiomiopatijom.

Od 2002. godine, do danas, kao istraživač-saradnik ili asistent, učestvovao je u pet Projekata Ministarstva za Nauku, tehnologiju i razvoj Republike Srbije, kao i u Projektu Odbora za Kardiovaskularnu patologiju SANU: Istraživanje patološko-morfoloških lezija: urođenih i stečenih srčanih mana (i njihove plućne cirkulacije), miokarda i koronarnih krvnih sudova.

Održao je brojna zapažena predavanja po pozivu na međunarodnim skupovima visokog ranga i učestvovao u organizaciji i radu mnogih domaćih skupova sa međunarodnim učešćem.

Objavio je veliki broj radova u domaćim i međunarodnim časopisima, koji su citirani u preko 300 drugih publikacija (h indeks = 8). Kao prvi autor, objavio je 11 radova u časopisima M21-M23 ranga, od čega su 4 revijska rada po pozivu. Kao autor ili koautor, objavio je i poglavlja u brojnim domaćim udžbenicima i monografijama.

Od 2004. godine je stalni recenzent u časopisu European Journal of Cardio Thoracic Surgery, a povremene stručne recenzije je obavljao u još 4 inostrana i jednom domaćem stručnom časopisu.

Član je radne grupe za kardiovaskularnu hirurgiju u Evropskom udruženju za kardiologiju. Bio je jedan je od inicijatora osnivanja i generalni sekretar Udruženja za kardiovaskularnu hirurgiju Srbije.

Kao prvi hirur, obavio je preko 2000 kardiohirurških operacija svih nivoa kompleksnosti. Učestvovao je u timu za mehaničku potporu cirkulacije i transplantaciju srca. U nacionalnu kardiohiruršku praksu uveo je brojne inovacije, poput: 1) Kompletne zamene aortnog luka sa elephant-trunk ekstenzijom, kod akutne disekcije torakalne aorte, 2) Rekonstrukcije aneurizme ushodne aorte na kucajućem srcu, 3) Rekonstrukcije korena aorte tehnikama Yacouba i Davida, kao i brojne druge kardiohirurške tehnike i modifikacije.

Za ukupan stručni i naučni doprinos, 2012. godine mu je dodeljena Zahvalnica Srpskog lekarskog društva.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Mladen J. Kočića

Број индекса или пријаве докторске дисертације broj 3060/3 od 25. februara 2010.

Изјављујем


да је докторска дисертација под насловом:

Helikoidna ventrikularna miokardna traka Torent-Guasp-a kao osnova za hirurško lečenje postinfarktno remodelovane leve komore.

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена докторска 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/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 05. februara, 2015. godine



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације

Име и презиме аутора Mladen J. Kočića

Број индекса или пријаве докторске дисертације broj 3060/3 od 25. februara 2010.

Студијски програм _____

Наслов докторске дисертације Helikoidna ventrikularna miokardna traka Torent-Guasp-a kao osnova za hirurško lečenje postinfarktno remodelovane leve komore.

Ментор Prof. dr Miljko Ristić Коментор Acad. Prof. dr Vladimir I. Kanjuh

Потписани/а Mladen J. Kočića

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације 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, 05. februara, 2015. godine

_____  _____

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

Helikoidna ventrikularna miokardna traka Torent-Guasp-a

као основа за хируршко лећење постинфарктно remodelovane leve komore.

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 крају).

У Београду, 05. februara, 2015. godine

Потпис докторанда



Review

The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium[☆]

Mladen J. Kocica^{a,*}, Antonio F. Corno^b, Francesc Carreras-Costa^c,
Manel Ballester-Rodes^d, Mark C. Moghbel^e, Clotario N.C. Cueva^f,
Vesna Lackovic^g, Vladimir I. Kanjuh^h, Francisco Torrent-Guasp^{i,✱}

^a Clinic for Cardiac Surgery, Institute for Cardiovascular Diseases, UC Clinical Centre of Serbia,
8th Kosta Todorovic St., 11000 Belgrade, Serbia and Montenegro

^b Alder Hey Royal Children Hospital, Liverpool, United Kingdom

^c Department of Cardiology, Cardiac Imaging Unit, Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain

^d Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Lleida, Lleida, Spain

^e Department of Anatomical Sciences UC Dundee, Dundee, Scotland, United Kingdom

^f Department of Cardiac Surgery, UC Federal de Bahia, Salvador, Brazil

^g Institute for Histology and Embriology, Medical School UC Belgrade, Belgrade, Serbia and Montenegro

^h Serbian Academy for Sciences and Arts, Belgrade, Serbia and Montenegro

ⁱ Denia, Alicante, Spain

Received 23 February 2006; accepted 2 March 2006

To our beloved friend and teacher, Francisco Torrent-Guasp (1931–2005).

Summary

We are currently witnessing the advent of new diagnostic tools and therapies for heart diseases, but, without serious scientific consensus on fundamental questions about normal and diseased heart structure and function. During the last decade, three successive, international, multidisciplinary symposia were organized in order to setup fundamental research principles, which would allow us to make a significant step forward in understanding heart structure and function. Helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp is the revolutionary new concept in understanding global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. This concept defines the principal, cumulative vectors, integrating the tissue architecture (i.e. form) and net forces developed (i.e. function) within the ventricular mass. Here we expose the compendium of Torrent-Guasp's half-century long functional anatomical investigations in the light of ongoing efforts to define the integrative approach, which would lead to new understanding of the ventricular form and function by linking across multiple scales of biological organization, as defined in ongoing Physiome project. Helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp may also, hopefully, allow overcoming some difficulties encountered in contemporary efforts to create a comprehensive mathematical model of the heart.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Ventricle; Anatomy; Myocardium; Physiology; Helical ventricular myocardial band

'Great spirits have always encountered opposition from mediocre minds. The mediocre mind is incapable of understanding the man who refuses to bow blindly to conventional prejudices and chooses instead to express his opinions courageously and honestly.' Albert Einstein, quoted in *New York Times*, March 13, 1940.

1. Introduction

Ever since Danish anatomist, Nicolaus Steno (Niels Stensen, 1638–1686), settled the muscular nature of the heart, in 1663 [1], the architecture of the ventricular myocardium became a fascination for the generations of investigators. In addition to many other features, almost all historical predecessors in the field (Fig. 1), from Richard Lower (1631–1691) onward, have recognized helical, transmural, overlapping pattern of the ventricular myocardial fibers [2–21]. Unresolved problem was to reveal unique, rule-based assignment which, as Franklin Paine Mall (1862–1917) urged, 'may be applied equally well to all the

[☆] This article was presented on 28 May, 2005 at The New Concepts of Cardiac Anatomy and Physiology, Liverpool, United Kingdom.

^{*} Corresponding author. Tel.: +381 11 3670 609; fax: +381 11 3610 880.

E-mail address: kocica@sezampro.yu (M.J. Kocica).

URL: <http://www.ctsnet.org/home/mkocica>

[✱] Deceased.

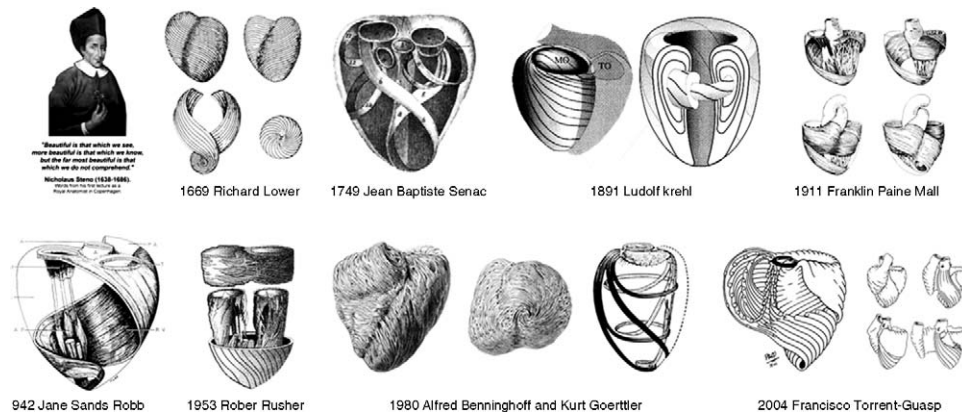


Fig. 1. Illustrated historical timetable of the mayor contributions in understanding the ventricular myocardial architecture.

ventricular myocardial fibers, showing them joined together in a coherent, common general architectural plan' [20]. This task was considered as the ultimate missing link between the ventricular form and function. But, since it was 'easy to observe and difficult to comprehend', as claimed James Bell Pettigrew (1834–1908), the global arrangement of ventricular myocardial fibers remained the 'Gordian Knot' of heart anatomy for almost five centuries [21].

Indeed, ventricular myocardium has proven remarkably resistant to macroscopic analyses of functional anatomy. Pronounced and practically indefinite global and local structural anisotropy of its fibers and other ventricular wall constituents produces electrical and mechanical properties that are nonlinear, anisotropic, time varying, and spatially inhomogeneous [3–12,22,23].

Spanish scientist, Francisco (Paco) Torrent-Guasp (1931–2005) has invested half century of his life in painstaking and meticulous research, before he was able to dissect the heart in a manner that unraveled this 'Gordian Knot' [Appendix 1–Francisco Torrent-Guasp's bibliography]. Helical ventricular myocardial band (HVMB) of Torrent-Guasp is a new concept, which provides important and firm ground for reconciliation of some exceeded concepts in cardiovascular medicine. This concept is dazzling due to its unique

intrinsic ingenuity and thus appears 'exceedingly simple in principle but wonderfully complicated in detail' [21].

We live in the era of substantial progress in understanding myocardial structure and function at the genetic, molecular and microscopic levels (Fig. 2). This rapid accumulation of knowledge has imposed a paradigm shift, necessitating integration and linking across multiple scales of biological organization – from proteins to cells, tissues, organs and organ systems – in order to understand a complexity of interactions between form and function, generating a specific behavior (normal or abnormal) in the biological system [22–25]. Accordingly, the global three-dimensional model of the ventricular myocardial mass, as HVMB, not only provides a common architectural plan of the ventricular myocardial fibers but also explains and tests its integrative capacity with other levels of biological organization, thereby unifying ventricular form and function as described in ongoing 'Physiome project' [24,25].

The primary purpose of this article is to (re)expose the anatomical background of HVMB concept, along with an attempt to clarify certain aspects that kindle disagreements [7,12,17,18,26,27]. Other anatomical descriptions of the HVMB appear in the literature ([2,3,5,6,13,15,16, Appendix 1]) and online at <http://www.torrent-guasp.com/>.

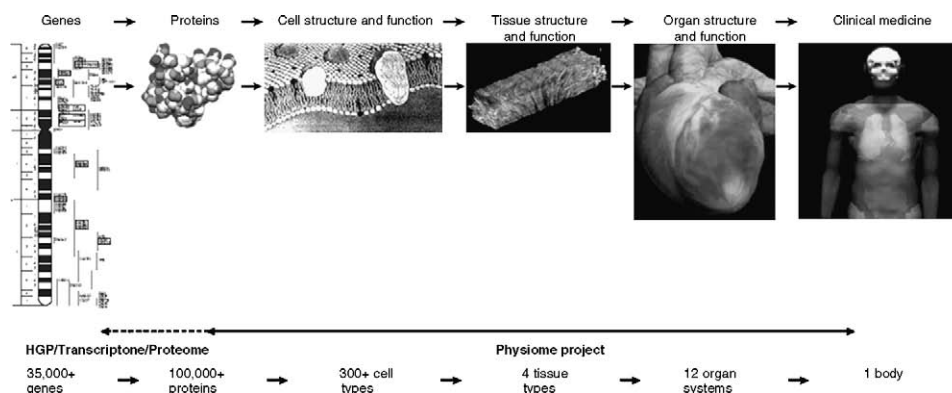


Fig. 2. Linking molecular and cellular events with physiological function must deal with wide ranges of length scales and timescales. Levels of biological organization from genes to proteins, cells, tissues, organs and finally the whole organism. The range of spatial scales – from 1 nm for proteins to 1 m for the whole body – requires a hierarchy of models. Different types of model are appropriate to each level, and relationships must be established between models at one level and the more detailed, but spatially or temporally limited, models at the level below. (Modified and reproduced with kind permission from Peter J. Hunter, The University of Auckland, Bioengineering Institute, Ref. [24].)

2. Helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp—anatomical compendium

'Follow the argument, wherever it leads.' *The Apology of Socrates*. Plato (427 BC–327 BC).

Trying to reach the endocardial surface or even to enter the ventricular cavity from any, arbitrary chosen, ventricular free-wall epicardial point, the path which offers the least resistance coincide with the natural, helical, overlapping course of the myocardial fibers (Fig. 3).

At this point, it is important to emphasize that since there is not any 'natural entrance' into the ventricular wall, a controlled incision (or blunt disruption) of the subepicardial fibers is the inevitable 'first step' in this experiment. This fact depicts that intact ventricles are naturally well coupled, both anatomically and functionally, so that 'two hearts can beat as one' [28]. Accordingly, the arbitrary 'cleavage plan', produced in this manner, does not disjoin and expose any distinctive anatomical structure, as some researches persistently want to believe [7,12,17,18]. Instead it is initiated by intentional blunt 'intrusion' into the ventricular mass [2,3,6,13,15,16] and subsequently guided by the 'principal fiber direction at given point, to accommodate factual difficulties arising from highly complex and anisotropic myocardial architectural design' [5]. Therefore, methodologically, Torrent-Guasp's blunt anatomical dissections, following predominant fiber directions, reveal their unique functional (i.e. vectorial) rather than a specific eclectic (i.e. discrete) anatomical planes within ventricular mass. Adopting this reproducible pathway, myocardial fiber fields were shown to course in a consistent and comparable organizational pattern within normal hearts of the same species [2,3,6,8,13,15,16].

To avoid semantic confusion, a clear definition of myocardial histology will be enumerated. Ventricular mass is a heterogeneous structure consisting of cardiac myocytes, connective tissue elements, blood vessels, nerves and interstitial fluid. First, ventricular myocardium is not considered to fulfill the biological criteria of a 'true syncytium'. Instead, it is considered to be a 'functional syncytium', composed of individual, morphologically discrete but functionally very well-coupled cells. This annotation might be useful for those who apply mathematics in biological systems, since it depicts that stochastic nature of

myocardial form and function on microscopic level becomes average and appears consistent with a continuous medium on macroscopic level [29]. The individual ventricular 'working' myocyte is elongated, branched, cylindrical cell with length that range from 50 to 150 μm and diameter ranging from 10 to 20 μm . Branching outer cell contours resembles the 'step-like facades of skyscrapers; the plateau of each step being occupied by an intercalated disc' [30]. Each ventricular myocardial cell is coupled by average of 11 neighbors, with 47% of the connections being of side-to-side (i.e. transverse) type and 53% of end-to-end (i.e. longitudinal) type [29–32]. The branching angle is usually acute so that tightly coupled adjacent cells run almost parallel with one another. Complex hierarchy of connective tissue (i.e. endomysium, perimysium and epimysium) provides a 'sponge-like' scaffold for complex hierarchy of myocardial cells, blood vessels and nerves. Thus, the groups of three or more myocytes surrounded by the perimysium could be distinguished as 'myocardial fibers,' and predominant local direction of their longitudinal axes defines the 'principal fiber direction' [7,18,33–36]. These fibers as well as their directions are clearly visible during the macroscopic analyses of the intact ventricles (after removal of fat tissue and epicardium). The Auckland group has demonstrated a higher, laminar level of the ventricular myocardial organization, providing additional evidence that the ventricular myocardium 'should not be viewed as a uniformly continuous structure' [8,25,37,38].

They have clearly shown that muscular fibers are arranged into distinct myocardial laminas, four to six myocytes thick, separated from adjacent laminas by the extracellular collagen network (Fig. 4A–C). The cardiac myocytes (fibers) are tightly coupled within the same, but sparsely coupled between the adjacent laminas. The planes of the laminas could be defined locally by the longitudinal axis of comprising myocardial fibers and by their spiral, branching transmural direction on the ventricular mass level (Fig. 4C–E) [8,25,37,38].

As observed by predecessors [4] and quantitatively demonstrated by Streeter in his histological sections through the ventricular free wall [5], myocardial fibers change their directions gradually from endocardium to epicardium. Subepicardial fibers are becoming subendocardial ones, after helical overlapping around the natural orifices. Fig. 5 demonstrates four fundamental anatomical facts, easily recognizable by pure inspection of the intact ventricles.



Fig. 3. Transversal section through the ventricular mass (bovine heart)—anterior (left) and upper (right) view. Asterisks (black) indicate the site of arbitrary linear sharp intrusion into the ventricular mass. Arrowhead (black) indicates the natural, helical, overlapping course of the myocardial fibers during their epicardial to endocardial transition. RV, right ventricle; LV, left ventricle; apm, anterior papillary muscle; ppm, posterior papillary muscle.

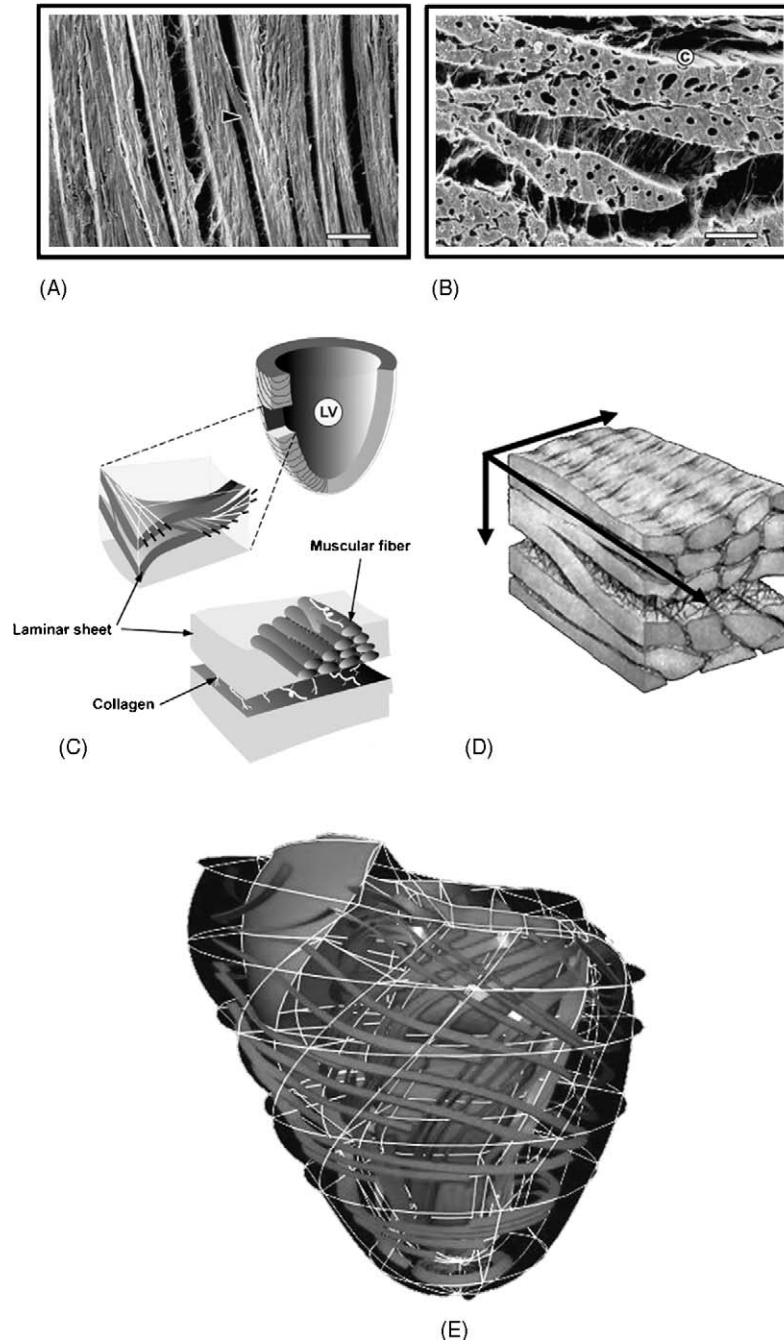


Fig. 4. The Auckland 'laminar sheet' model of the ventricular mass microstructure. (A) Micrograph of tangential surface of specimen showing layered organization of myocytes, branching of layers (arrow), and collagen fibers between adjacent sheets. Scale bar, 100 μm . (B) Micrograph of transverse surface of specimen. Perimysial connective tissue weave surrounding myocardial sheets is evident and covers surface capillaries (C). Scale bar, 0.25 μm . (C) Schematic of cardiac microstructure. Tissue block contains layers of tightly coupled myocytes—laminar sheets. The cardiac myocytes (fibers) are tightly coupled within the same, but sparsely coupled between the adjacent laminas. The planes of the laminas could be defined locally by the longitudinal axis of comprising myocardial fibers and by their spiral, branching transmural direction on the ventricular mass level. (D) Orientations of the principal muscle fiber axes (i.e. tissue vectors) are indicated. (E) Rectangular tubes track along the fiber direction with the major flat dimension lying in the sheet plane. ((A–D) Modified and reproduced with kind permission from Ref. [8], © The American Physiological Society, 1995; (E) reproduced with kind permission from Ian LeGrice and Peter J. Hunter, The University of Auckland, Bioengineering Institute.)

Some of the most superficial fibers are removed, by gentle peeling off along their principal direction, to make these facts even more obvious.

The first observation is that the apex of the heart belongs to the left ventricle (LV). Apical LV orifice (easily palpable during cardiac surgery) is normally very small and virtual one,

covered with endo- and epicardium only. It may become a clinical problem in ischemic and dilated ventricles, when its size increases due to spherical remodelling [13]. The apical orifice becomes more evident following removal of apical superficial fibers (Fig. 5B). The continuity of subepicardial and subendocardial fibers, after helical overlapping around a

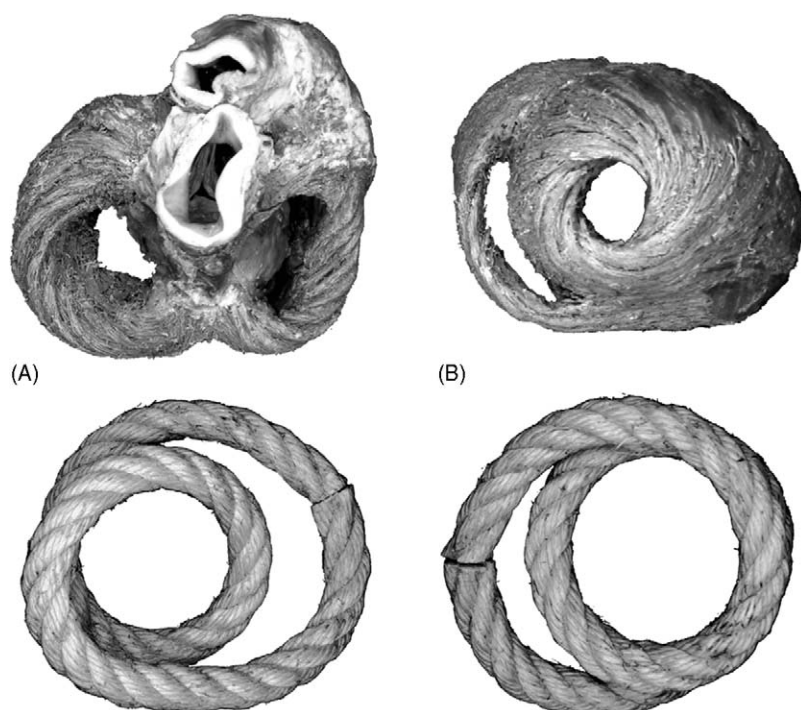


Fig. 5. Upper tray: helical overlapping path of subepicardial fibers at basal (A) and apical (B) regions of the bovine ventricles. The epicardium and some of the most superficial fibers are removed, by gentle peeling-off along their principal direction. Lower tray: two-dimensional helical rope model mimicking the fiber path at the ventricular base (A) and apex (B).

central tunnel, was recognized as 'vortex cordis' by Lower in the 17th century [19].

Second, the LV base (i.e. the mitral orifice) also demonstrates a helical overlapping path during the continuous outside–inside transition of the LV free-wall myocardial fibers. To make this more obvious, an alternate group of fibers (Fig. 5A) was removed to expose the grooves defined by the intact adjacent fibers. The majority of fibers pass without insertion to 'the mitral fibrous annulus', a structure that practically does not exist in the posterior leaflet area or may appear as a discontinuous tiny fibrous structure.

Third, the crescent orifice appears after dissecting the alternate groups of fibers belonging to the linear apical border of the right ventricular (RV) free wall. This shows helical overlapping path of the subepicardial fibers during their continuous transition to the subendocardial ones (Fig. 5B).

Forth, and finally, a helical overlapping and continuous epicardial to endocardial transition could be easily observed following dissection of the RV free-wall myocardial fiber arrangement around the orifice at RV base (i.e. tricuspid orifice) (Fig. 5A).

Previously described anatomical dissections show many similarities but also define significant differences between the basal and the apical regions. The fibers belonging to these distinctive regions follow a reciprocal helical course from epicardium to the endocardium as shown in Fig. 6.

A simple rope model creates an elegant way to demonstrate this configuration, as well as many other relationships within the architecture of the ventricular myocardium. The helical rope model (Figs. 5 and 6) also displays cross-sectional and two-dimensional relationships,

together with conveying anatomical reasons for different thicknesses of the LV and RV free walls. The LV free wall that is composed of two loops is thicker than the RV free wall, which is constituted by only one loop. The ventricular myocardium consists of a hierarchy of helical structures ('spirals within spiral'), with different length scales within the rope [20,23]. Finally, this model displays the continuum mechanics that could be efficiently applied toward discreteness [39]. The absence of visible branching connections between large rope bundles is the major weakness of this model, but such connections may realistically exist between the smaller filaments (i.e. myocardial fiber analogues) that comprise the individual large bundles.

The aforementioned four anatomical facts together with comparisons to the rope model imply existence of a secondary, 'helical rope-like' structure within ventricular myocardium. Using this hypothesis, the ventricular myocardium can be viewed as muscular band (i.e. stretched-out rope), that is twisted and curled in two helical loops, a concept that originates from the phylogenic and ontogenetic similarities between heart and blood vessels. Using this concept, the heart appears as pulsatile, linear or looped tubular organ (i.e. modified blood vessel), interposed between inflow and outflow blood vessels, either as the final product or in its intermediate form during embryogenesis. Specific differences in preferential three-dimensional myocyte orientation within developing ventricular mass are generated during the looping and overlapping of the heart tube with atrio-ventricular separation and septation at macroscopic level, as well during the events that result in filling up the cardiac jelly with different cells at microscopic level during trabeculation, compaction, interstitial, coron-

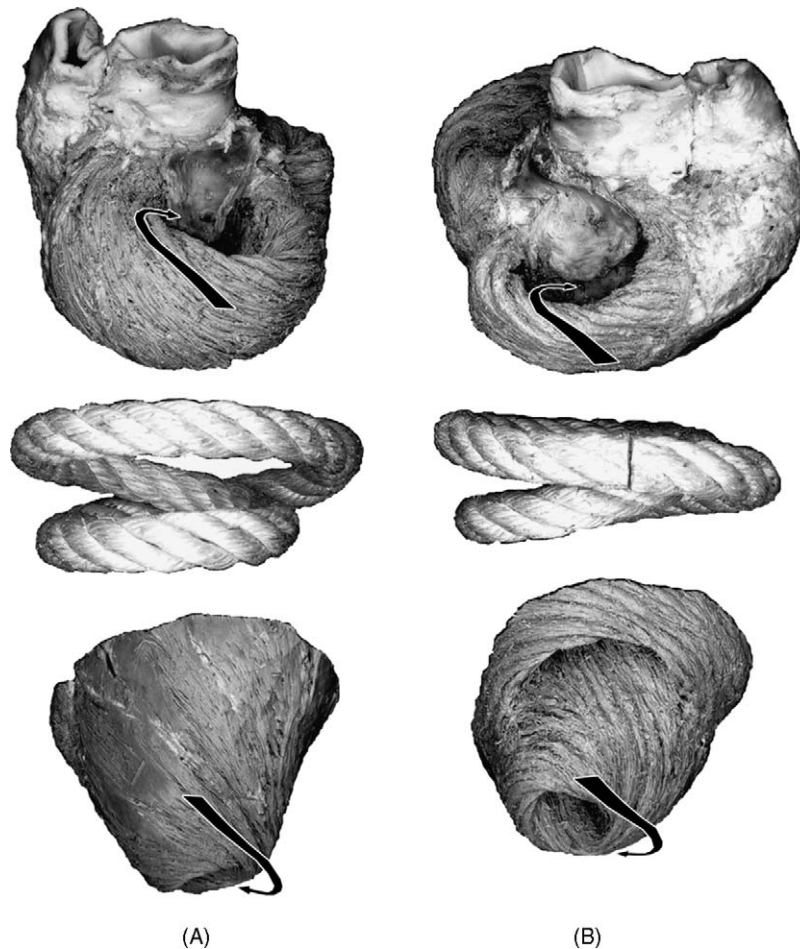


Fig. 6. The opposite directions (arrows) of helical overlapping fiber courses at the LV (A) and RV (B) basal and apical portions (bovine heart), with helical rope model depicting this difference.

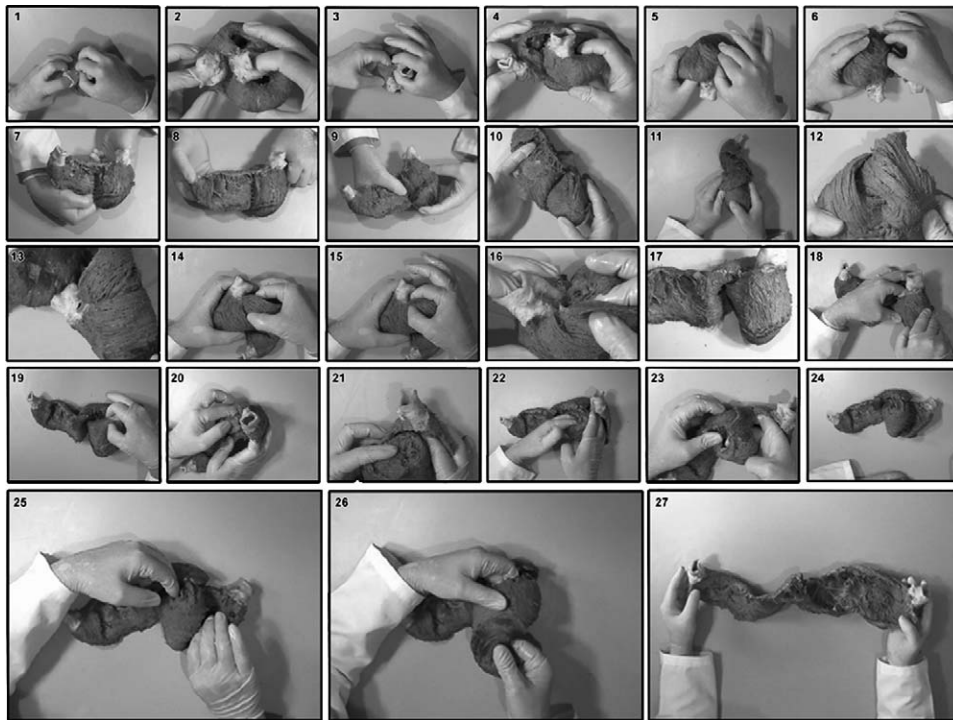
ary and conduction system development. These morphological adjustments, occurring at different time and length scales during the cardiogenesis, are genetically and epigenetically controlled. The final pattern, as the result of these rearrangements (i.e. the form), becomes a smooth and coordinated coupling of electrical activation, contraction and directional blood flow (i.e. the function) through the ventricles into pulmonary and systemic circulation [40–49].

If the heart is a modified blood vessel, then their similarity should be the greatest in the earliest cardiogenesis. In addition, the heart should be serially connected with true inflow and outflow blood vessels in order to maintain the blood flow and prevent its leakage outside developing cavities. All these facts are clearly recognizable during the earliest phases of normal cardiogenesis (i.e. the heart tube stadium) [40–42]. The heart tube as linear, segmented, hollow secondary structure, inevitably has its finite macroscopic (i.e. length, width, diameters, thickness, etc.) and microscopic characteristics (i.e. cellular and interstitial composition, arrangement).

It seems quite logical to expect that we could easily trace this secondary structure (i.e. the heart tube) within the final, three-dimensional architectural design of the mature organ, particularly because of blood flow and leakage-proof prerequisites. In reality, it is not so difficult to follow the

external transformations of the heart tube during its transition from linear to three-dimensional (tertiary) structure [40–42,45–49]. But, due to complex macroscopic and microscopic changes occurring inside the tertiary structure of developing ventricles, it is not realistic to expect that secondary structure would be accessible in a form of hollow tube but rather, as we noted above, in a form of continuous muscular band. This band, of course, is composed not only of myocytes but also of interstitial connective tissue and other nonmuscular elements. Likewise, this muscular band does not present any distinctive embryological or anatomical entity but reflects the unraveled helical path of muscular fibers encircling ventricular cavities. After atrial insulation, this path arranges to fit with spirally septated truncus arteriosus, allowing development and appropriate positioning of the pulmonary artery and the aorta in respect to the ventricular chambers. Thus, the great arteries indicate the beginning and the end of the underlying ventricular secondary structure [13,23,50].

Fig. 7 depicts successive steps of dissection technique applied in unraveling the ventricular mass into HVMB. After the separation of the pulmonary artery and the aorta (Fig. 7(1, 2)), some superficial fibers (i.e. aberrant fibers) bridging the anterior interventricular sulcus are incised in order to move aside the right ventricular (RV) free wall



Francisco Torrent-Guasp, Denia 2004

Fig. 7. Successive dissection stages, unraveling the ventricular mass (bovine heart) into HVMB of Torrent-Guasp. Detailed description of particular stages may be found in paragraphs describing the dissection technique (see also Video 2—available only in online version of this article).

(Fig. 7(3–7)). By doing so, we arrive to the posterior linear border of the RV cavity, which is represented by the linear bottom of the dihedral angle constituted by the RV free wall and the interventricular septum (Fig. 7(8)). The posterior linear border of the RV cavity has special importance, since it points out the only possible trajectory, which would allow further dissection of the HVMB. The beginning of this trajectory is exposed by pushing laterally RV free wall (Fig. 7(9)). Following the predominant fiber direction, we can easily see that this path encircles the LV, up to the root of the aorta (Fig. 7(10–14), Video 1—available only in online version of this article).

By cutting their anchorage with the left fibrous trigon (Fig. 7(15, 16)), we have finished the dissection of the HVMB basal loop. At this point, it is important to notice that some fibers (i.e. belonging to the descendent segment) are sinking into the LV (Fig. 7(12, 13)), making the central fold of the HVMB. Trajectory of these fibers, while coming down towards the LV posterior wall, is pointing out an important cleavage plan at level of the interventricular septum (Fig. 7(13–15)). Namely, at the septal level, these fibers are crossing the ascendant segment fibers in a 90° angle. At this point, we are able to see this septal crossing from the LV side.

To continue with dissection, we should come back to the site of the previous posterior linear border of the RV cavity (Fig. 7(17)). By pure inspection from the RV side, we can clearly distinguish two muscular strata. The deeper belongs to previously described descendent segment and the more superficial belongs to the ascendant segment. A right-angle crossing of these fibers, as described before, is now also visible from the RV side. The cleavage plane between these

two strata (Fig. 7(18)) is the same one we described above, entering it from the LV side (Fig. 7(13–15, 20–21)). The top of the line (i.e. previous posterior linear border of the RV), defined by these two strata, ends on the aortic root at the point of its attachment to the right fibrous trigon. To separate described strata, going in between the vertical (more superficial, ascendant segment) and the horizontal (deeper, descendent segment) fibers, the first thing that we should do is to cutoff their anchorage to the right fibrous trigons (Fig. 7(18, 19)). Now we are able to proceed with the most delicate part of the dissection, denominated as 'dismounting of the aorta'.

Prior to any further description of the dissection method, it is important to emphasize one fact. The only firm aortic attachments to the LV are the fibrous trigons, upon which the aorta leans over the LV outflow tract. Apart from that, the aortic annulus, belonging to the right coronary cusp, provides the additional weak anchorage of the aorta to the septal portion of the LV. Thus, by cutting off these firm and weak attachments, it becomes possible to dismount the aorta from the LV (Fig. 7(15, 19–21)). By doing so, we are able to join two parts of the septal cleavage plan (Fig. 7(20)). In this manner, progressing along the predominant fiber path, we are able to detach the aorta with fibers belonging to the ascendant segment from the rest of the LV mass (Fig. 7(21, 22)). Following the same cleavage plan along the predominant helical fiber path (Fig. 7(22)), we are entering the LV cavity, with fingertips appearing behind the anterior papillary muscle, at the level of previously mentioned central fold of the HVMB (Fig. 7(23)). If we proceed until we become able to close the fist, our fingertips would appear

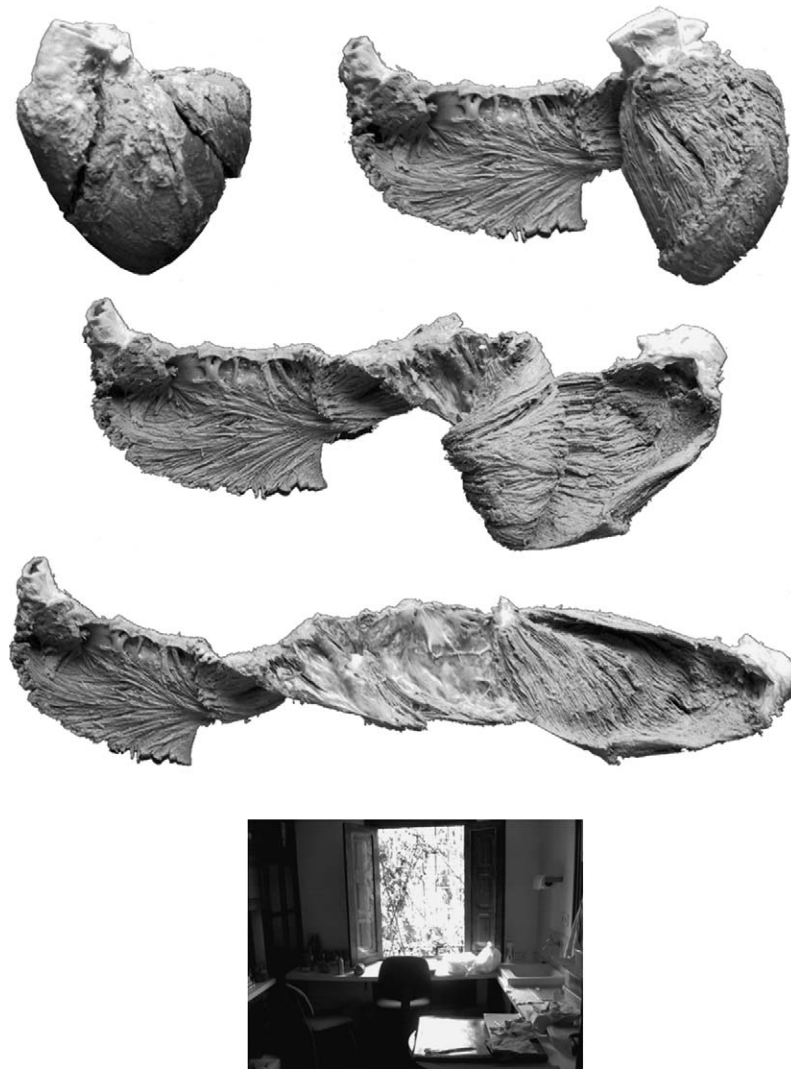


Fig. 8. The most important phases of the dissection procedure (bovine heart). Bottom: Torrent-Guasp's home-laboratory, where the HVMB concept was borne and where lots of people were able to learn Torrent-Guasp's dissections from the very source (photo by M.J. Kocica, 2002).

between anterior and posterior papillary muscles, the former being completely encircled by the hand.

Finally, we came to the aspect of the dissection when the HVMB is unraveled and finally ready to be stretched out to become a single straight myocardial band (Fig. 7(24)). A simple 90° rotation around the apex unravels the apical loop segments (Fig. 7(25)). Additional 180° rotation around the central fold unravels the basal and the apical loops of the HVMB (Fig. 7(26)). The HVMB of Torrent-Guasp now appears in its full extent and beauty, with pulmonary artery at one and the aorta at the opposite side (Fig. 7(27)).

Fig. 8 depicts the most important phases of the dissection procedure (see also [Video 2](#)—available only in online version of this article).

The elegance and astounding simplicity of this dissection is reflected in the capacity to easily reverse these unraveling steps, with ready re-establishment of the well-known three-dimensional ventricular architecture that existed prior to the beginning of dissection (Fig. 8 and [Video 2](#)).

The HVMB is divided in two loops, each of them comprising two segments (Fig. 9D). The central 180°-fold of the HVMB defines two loops: the basal loop (from the root of the pulmonary artery to the beginning of the central fold—i.e. to the anterior papillary muscle) and the apical loop (from the beginning of the central fold to the root of the aorta) (Fig. 9B and D). Each of these two loops is further divided in two segments. The posterior interventricular sulcus topographically coincides with the posterior linear border of the RV cavity and divides the basal loop into two segments: the right segment—coinciding with the RV free wall and the left segment—coinciding with the LV free wall (Fig. 9B and D). The right segment also defines the outer (nonseptal) border of the tricuspid orifice and the left segment defines the outer (nonseptal) border of the mitral orifice. These borders are common targets in AV surgical annuloplasty procedures.

The apical loop is also divided in two segments. After the 180° twist (at the central fold of the HVMB), the descendant

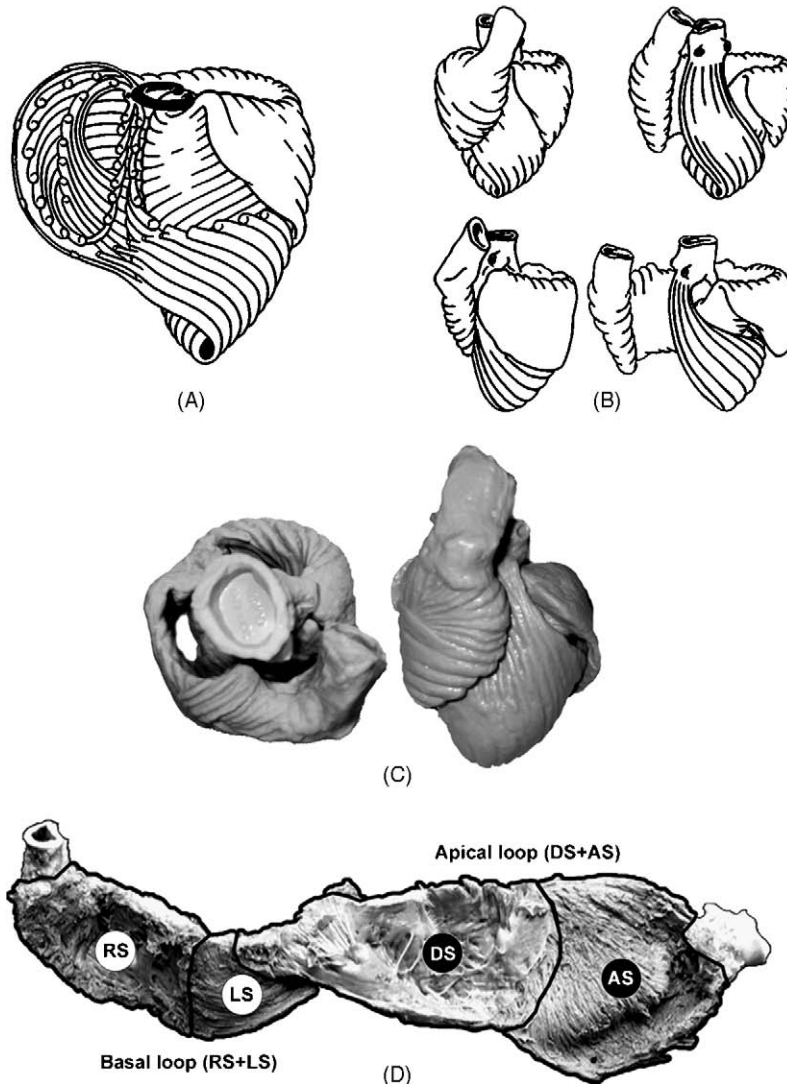


Fig. 9. (A) The last drawing made by Torrent-Guasp, illustrating a complex three-dimensional fiber architecture of the ventricular mass; (B) schematic presentation of the silicone-rubber mould of the HVMB (anterior and left-oblique view); (C) Torrent-Guasp's ©silicone-rubber mould of the HVMB; (D) segmental anatomy of the HVMB: RS, right segment; LS, left segment; DS, descendent segment; AS, ascendant segment.

fibers of the apical loop make a 90° turn around the apex becoming the ascendant fibers (Fig. 9B and D). Posterior papillary muscle (belonging to the descendent segment) demarcates the border between the descendent and the ascendant segments of the HVMB apical loop (Fig. 9A, B, and D).

These anatomical studies define the HVMB concept and provide a simple schema (Fig. 9A and B) that 'applies equally well to all the ventricular myocardial fibers, showing them joined together in a coherent common general architectural plan' [20]. The HVMB concept introduces an appropriate third dimension to the helical rope model (Figs. 5, 6, and 10C). To supplement the three-dimensional relations of the helical rope model, a silicon-rubber model and paper-strip model of the HVMB was developed. The first silicone-rubber mould of the HVMB (Fig. 9C) was produced in the early 1990s, from the matrices that Torrent-Guasp made using the unraveled bovine hearts. Made of special elastic material, this model

clearly reproduces all morphological features of the HVMB with high fidelity.

A paper-strip model (Fig. 10B and C) is easily constructed and permits ready comprehension of the triple helices comprising the ventricular mass [13,23]. Furthermore, this model depicts that global, three-dimensional ventricular architecture could be regarded as geometrically non-orientable surface, similar to triple-twisted Möbius strip (Fig. 10A–C) [51]. A Möbius strip is a one-sided surface that is constructed from a three-dimensional rectangle. Twisting this rectangle (i.e. the paper-strip) for 180° (one or more times) and attaching the ends to one another seems to eliminate one dimension of three-dimensional space. This possibility only exists in the curved space–time continuum revealed by Einstein. This purely geometrical analogy may apply to future research projects that deal with ventricular electrical and mechanical physiology.

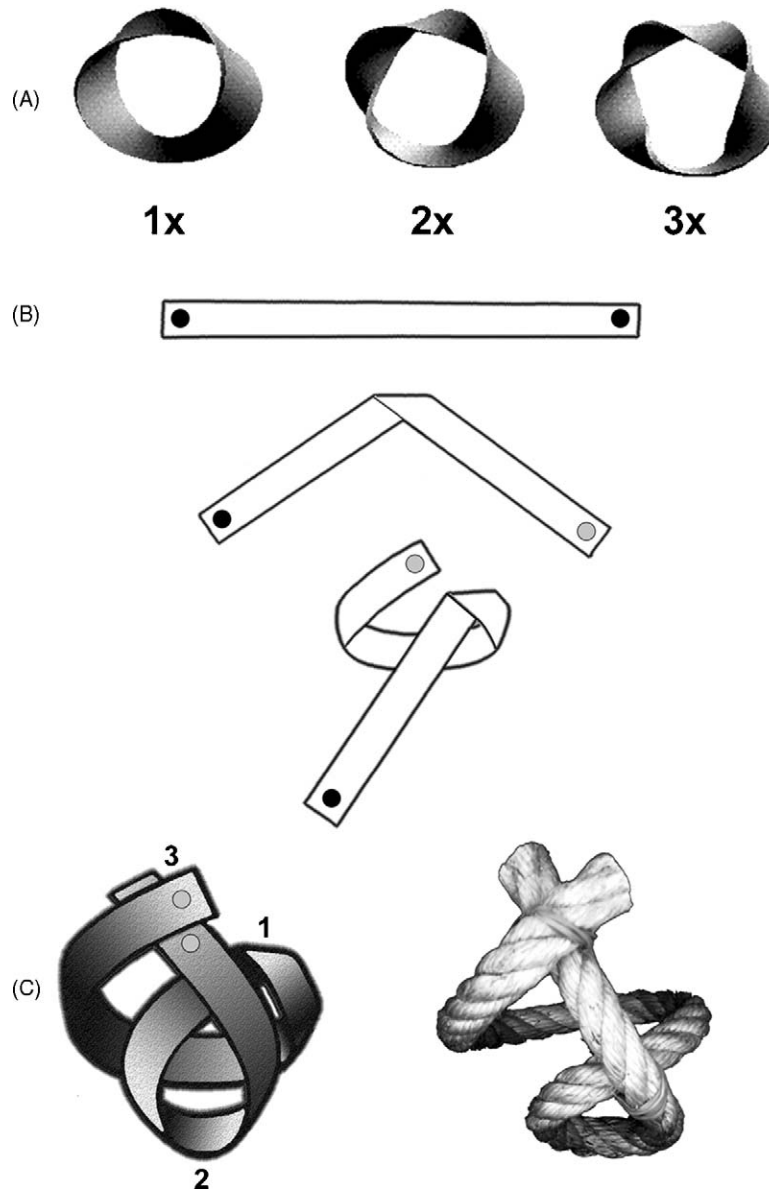


Fig. 10. Paper-strip model of the HVMB. (A) Single-, double- and triple-twisted Möbius strip [50]; (B) central fold of the HVMB demonstrated with paper-strip (black dot, visible side; gray dot, invisible side of the strip); (C) Paper-strip and helical rope models of the HVMB with annotated sites of three principal spirals within a complex helicoid: 1, central fold; 2, apical loop; 3, great arteries (i.e. 'truncus arteriosus' spiral septation).

3. Controversies

'Nature is simple, but scientists are complicated'. (Francisco Torrent-Guasp)

Although the basic anatomical investigations were completed by 1972, the first integral anatomical description of HVMB was published in 1980 [6]. The background of this concept was developed following more than 1000 meticulously prepared general or special (finite segments) dissections of the hearts of subjects that involved several different species. Since then, several basic principles and advances in understanding of HVMB form and function derived from Torrent-Guasp's continuous efforts to refine this concept, as well as from different studies done by others, were published in numerous papers [2,3,5,6,9,10,13,15,16,52–58]. More-

over, during the last decade, three successive, international, multidisciplinary symposia (Alicante 1995; Bethesda 2002 and Liverpool 2005) were organized to determine of the HVMB research principles which could be used as an infrastructure to further understand heart structure and function [22] relationships. The introduction of a new HVMB concept invariably introduces departures from currently accepted understandings and some of these issues will be addressed below.

3.1. Skeletal versus vasculature analogy?

Conceptually, the two contemporary and opposing schools about macroscopic structure of the ventricular myocardium are designated as 'HVMB' and 'Syncytial Mesh' strongholds, but they share substantial common ground

[7,12,17,18]. Neither concept questions the infinite anisotropy of the ventricular myocardium at microscopic level, whereby each myocyte is connected by intercalated discs and anchored to its neighbors by struts and weaves of supporting fibro-collagenous matrix (i.e. functional syncy-

tial mesh, resembling modified vascular musculature) [18]. Moreover, with the seminal work of Streeter [5] and subsequent reports on 'laminar sheet' organization of the myocardial fibers and surrounding matrix by Auckland group [8], 'functional syncytium mesh' (FSM) concept becomes the

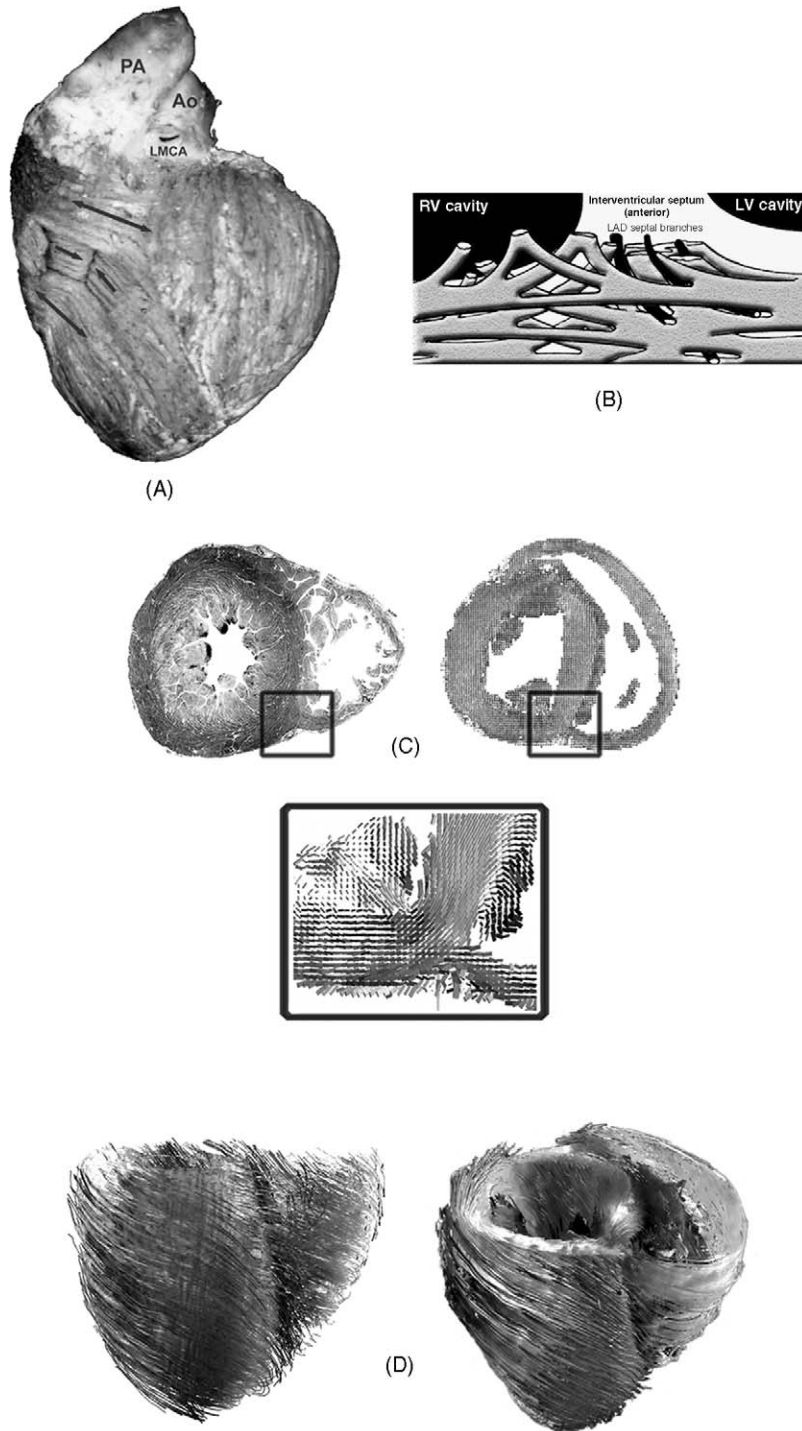


Fig. 11. Fiber disarray in the anterior and the posterior interventricular grooves. (A) Aberrant fibers (two-headed arrow lines) of the ascendant segment bridging the anterior interventricular sulcus (bovine heart). Single-headed arrow lines depict the opposite directions and independent intra-septal sinking of the anterior recurrent fibers (right) and the rest of the ascendant segment fibers (left). PA, pulmonary artery; Ao, aorta; LMCA, left main coronary artery. (B) Cartoon depicting anterior interventricular fiber disarray. (C) Histological and diffusion tensor MRI glyph-based visualization of the posterior interventricular fiber disarray. (D) Reconstruction of the posterior interventricular fibers using moving least squares fiber tracing algorithm (see also Video 1—available only in online version of this article). (C and D) Modified and reproduced with kind permission from Leonid Zhukov, Department of Computer Science, California Institute of Technology.)

essential histological prerequisite for proper understanding of local (but still) microscopic anisotropy within arbitrary chosen tissue-blocks (i.e. finite elements of the ventricular mass) [18].

However, can we resolve the problem of global, macroscopic myocardial anisotropy, applying purely (two- or even three-dimensional) histological analogy? Alternatively, can

we simply apply a higher, 'tissue-block logic', on the entire ventricular mass? The heart is simply 'greater than the sum of its constitutive parts' [58]. Evidently, in spite of considerable efforts [25,37,59], not any of these structural approaches alone could provide global three-dimensional model, which could fully explain cardiac function and its efficiency from the point of view of vectors of forces, generated during

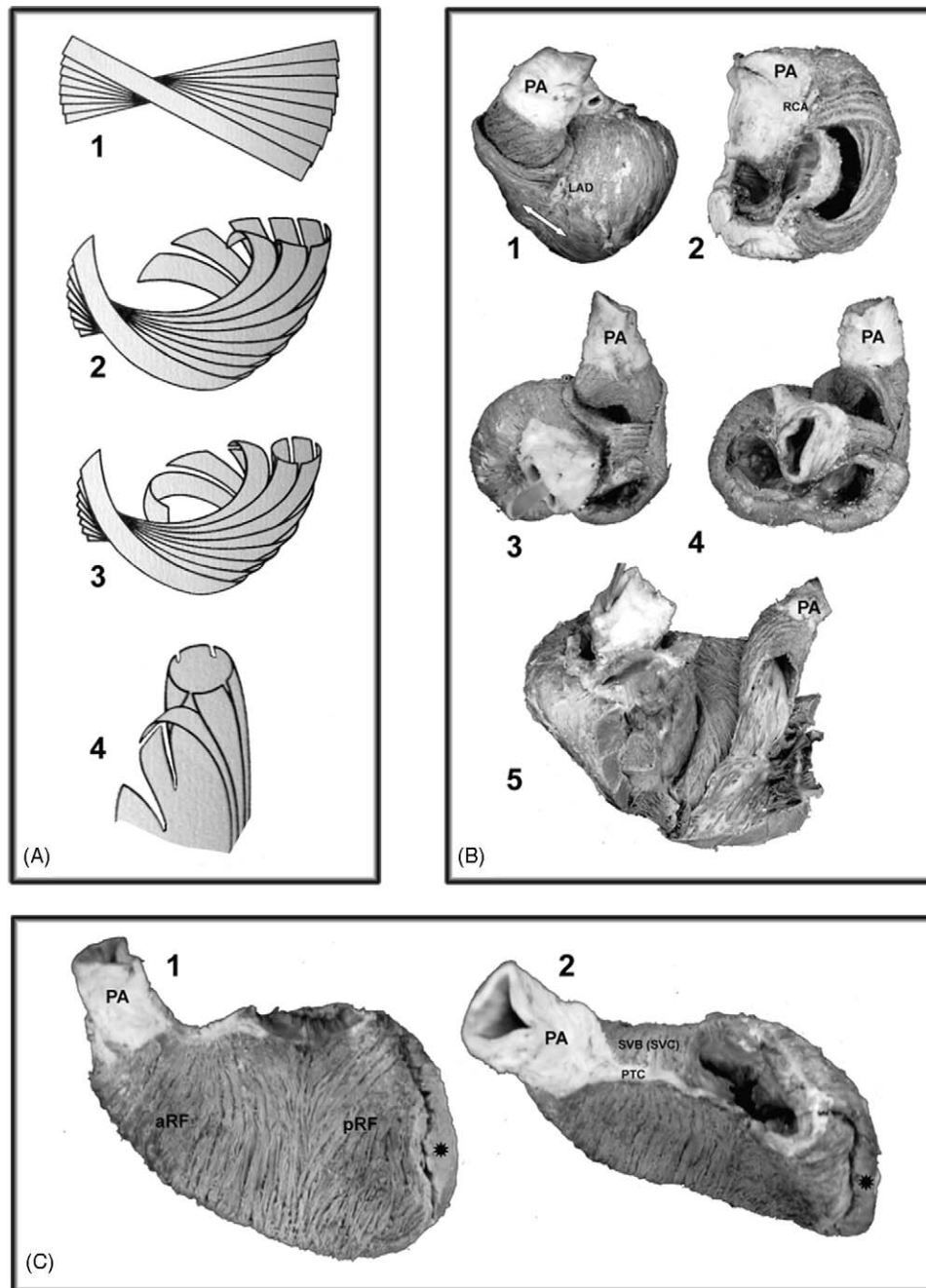


Fig. 12. HVMB concept of the right ventricular architectural design. (A) 'Japanese-fan' model of the right ventricle. (B) Special dissections of the right ventricle (bovine heart) depicting the fiber architecture correspondent with 'Japanese-fan' model. Two-headed arrow line (white) depicts the aberrant fibers bridging the anterior interventricular sulcus. PA, pulmonary artery; LAD, left anterior descending (artery); RCA, right coronary artery. (C) The right ventricle separated from the rest of the ventricular mass (septal and superior view). Black asterisk indicates the site of sharp incision over the proprietary right ventricular free wall fibers, passing in greater extent over the posterior interventricular sulcus to the posterior free wall of the left ventricle (see the explanation in the text). arf, anterior recurrent fibers; prf, posterior recurrent fibers; SVB (SVC), supra-ventricular bridge (crest).

dynamic interaction between the elastic and contractile elements.

The ultimate net result of the complicated myocardial fiber arrangement is to translate uniaxial sarcomere shortening into three-dimensional deformation of the ventricular cavity [59–61]. It is a well-known fact that myocardial architecture creates multiple inhomogeneities of electrical and mechanical loads at the cellular level, that cause cardiac function to be ‘stochastic in nature’. At a macroscopic level, however, these stochastic events

become averaged and appear consistent with a continuous medium [29,60–65]. As we emphasized earlier, Torrent-Guasp’s blunt anatomical dissections, following predominant fiber direction, shall reveal unique functional (i.e. vectorial) but not any eclectic (i.e. discrete) anatomical planes within ventricular mass. This arrangement defines the global, rule-based assignment that exists, along which the majority of fibers lie in the optimal direction, permitting them to orderly perform their function as a continuous medium.

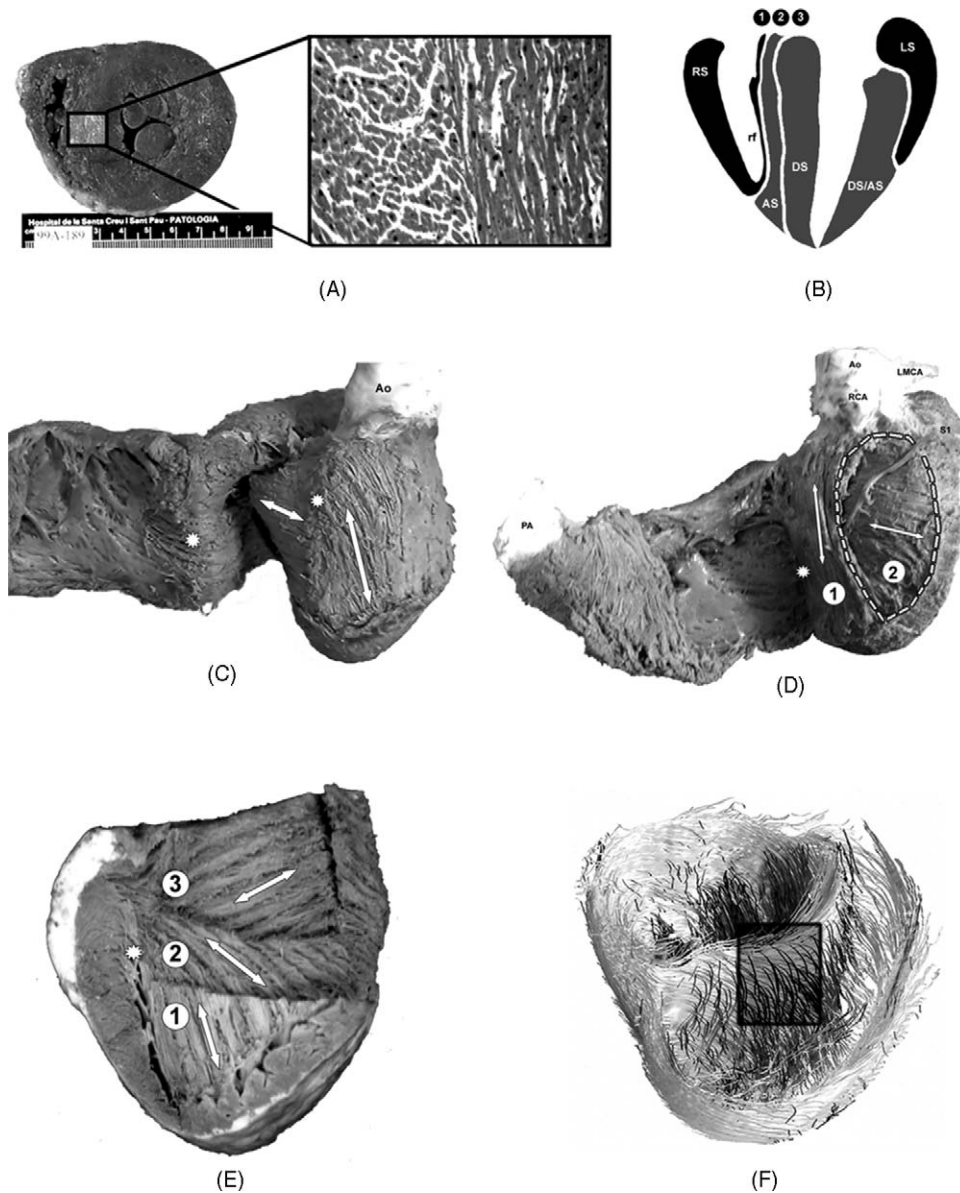


Fig. 13. Interventricular septum. (A) Histological evidence (human heart) of septal fiber crossing illustrating the sharp border between two different principal fiber directions. (B) Cartoon of the cleavage plans produced by following principal fiber direction (longitudinal section) depicting the fibers participating in septal formation. 1, Recurrent fibers (rf) (anterior and posterior); 2, ascendant segment fibers (AS); 3, descendant segment fibers (DS); RS, right segment; LS, left segment; DS/AS, descendent to ascendant segment transition. (C) Septal disarray (crossing) demonstrated at the level of the posterior linear border of the right ventricle (white asterisks). (D) Septal crossing at the level of the anterior interventricular sulcus. Dotted area depicts the zone of careful fiber peeling-off (no cleavage plans produced) until the first septal branch (S1) of the left anterior descending artery (LAD) appeared between 1 and 2 (numbers correspond with legend (B)). (E) Special dissection of the interventricular septum (bovine heart) with arrows showing three principal fiber directions (numbers correspond with legend (B)). (F) Reconstruction of the septal fibers using moving least squares fiber tracing algorithm emphasizing anterior and posterior recurrent fibers of the right ventricle (rectangle). ((A) By the courtesy of Francesc Carreras-Costa and Patho-histological department, Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain; (F) Modified and reproduced with kind permission from Leonid Zhukov, Department of Computer Science, California Institute of Technology.)

Therefore, while the term ‘myocardial fibers’ reflects ‘a convenient description rather than anatomical entity’ [7,18,34], this concept is interpreted to reflect the meaningful reason for structural hierarchy that performs function. Our insisting on ‘functional’ instead of ‘anatomical’ personality of the ventricular fibers is based upon a ‘principal fiber direction’, a term that implies that no search is made for discrete ‘bundle-like’ anatomical entity because ‘principal fiber direction’ definitively does not comply with this concept. Nor is there denial that there is anatomical existence and functional significance of the ‘nonprincipal’ three-dimensional components (containing both myocardial and interstitial elements) that are destroyed within ventricular mass as ‘principal fiber direction’ is developed.

A commonly used argument in erroneous comparisons of the HVMB with skeletal muscle model was its ‘discrete origin, at the aortic outflow, and an insertion at the subpulmonary infundibulum’ [18]. This anatomical language enhances a false similarity of the HVMB and skeletal muscle (e.g. biceps brachii). Under no circumstances is the attachment of the entire ventricular mass, which extends from the pulmonary artery on the one side and to the aorta on the other, considered to perform its ‘skeletal-muscle-like-contraction’.

3.2. The interventricular sulci

Glisson, in 1641, compared the difference between ‘mangling’ and ‘mental’ dissections and lauded the mental capacity [66]. This concept was followed because there was not a place where the ‘systematically destroy the continuum of the bordering fibers’ [17,18,27] was done without recognizing their existence and significance while the predominant fiber orientation was defined. However, ‘predominant’ does not mean ‘exclusive’, so that certain areas within ventricular myocardial mass exhibit prominent fiber disarray (e.g. along the boundaries of the interventricular septum adjacent to the LV and RV free walls). However, specialized dissections showed that certain order in fiber arrangement exists even in these regions.

Thus, at the early stages of HVMB dissection, we cut off the ‘aberrant fibers’ that belong to the ascendant segment and traversing the anterior interventricular sulcus, end on the RV free wall and supraventricular crest (Fig. 11).

The term ‘aberrant’ is to define a smaller part of the LV ascendant segment fibers that significantly depart from the predominant direction of other fibers comprising this segment, but this term is not used to downgrade their importance. These fibers bridge the sulcus that separates two ventricles and may ensure their coordinated and synchronized functions [28]. These fibers have clinical significance because they pass over the left anterior descending artery (LAD) to create an intramyocardial LAD vessel. Nevertheless, their division is essential at the beginning of the HVMB dissection to enter the cleavage plan separating two ventricles, defined by the predominant orientation of the LV ascendant segment fibers and RV anterior recurrent fibers (Figs. 11A and B, and 12C). After this interruption, it becomes clear that the majority of ascendant segment fibers actually sink toward anterior interventricular septum. The situation at the posterior interventricular sulcus is quite different. The majority of proprietary RV free wall fibers are passing over the posterior interventricular sulcus to the posterior free wall of the LV, while their smaller part (i.e. posterior recurrent fibers) departs and sinks toward the posterior interventricular septum (Figs. 11C and D, and 12C). Thus, in order to enter the cleavage plan which completes the dissection of the HVMB basal loop, we intentionally cut through this tiny layer of the posterior recurrent fibers in the posterior linear border of the RV (Figs. 7(7–9), 11C and D, 12C, and 13C).

3.3. The interventricular septum

The interventricular septum displays fiber disarray at the boundaries of LV and RV free walls and contains an intriguing structure that may be freshly examined by the HVMB dissection. These dissections contradict the concept that the interventricular septum belongs to the LV, since both ventricles participate in its formation and the ascending and descending segments provide the origin and significance of septal fiber crossing as well as define the origin of the echocardiographic ‘bright line’ that separates the septum into left and right sides [67]. We suspect the overlap of the crossing of descending and ascending segments creates this ‘bright line’, a necessary border during the dissection. This is a connective tissue true space between ascending and

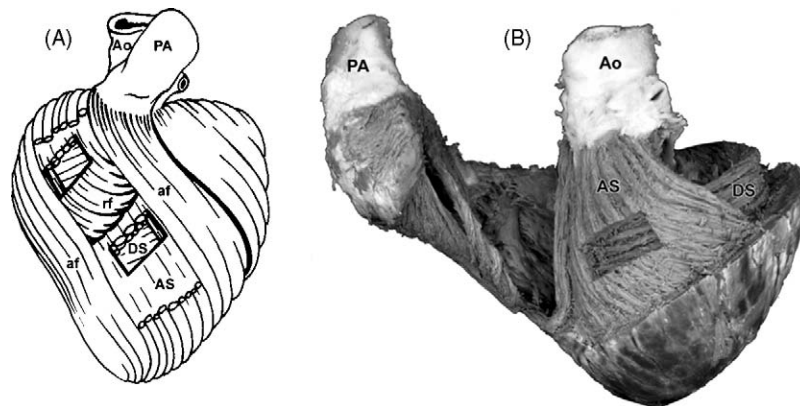


Fig. 14. Cartoon (A) and the anatomical specimen (B, bovine heart) illustrating the right and the left ventricular fiber architecture, as relevant for proper understanding of their relations at the anterior interventricular sulcus and the septum. DS, descendent segment; AS, ascendant segment; af, aberrant fibers; rf, recurrent fibers; PA, pulmonary artery; Ao, aorta.

descending segments and this belief may contradict the major assumption that this dissection 'might have disrupted the syncytial arrangement of the myofibres by creating a cleavage in the septum causing an artificially bilayered structure' [67].

Simple histological evidence of septal fiber crossing (Fig. 13A) illustrates the sharp border between two different principal fiber directions, which is not artifact but the reality. This histological fact was verified (Fig. 13C and D) at the level of posterior linear border of the RV and anterior interventricular sulcus by careful fiber peeling off, without producing any cleavage plan. Special dissections (of the RV and the interventricular septum) allowed us to conclude that both ventricles participate in the formation of the interventricular septum. The RV contributes with its anterior and

posterior recurrent fibers (Figs. 12A and C, 13B and C–F, and 14). These tiny, superficial fibers (looking from the RV side) have almost vertical direction (Fig. 13B, D, E and F). Recurrent fibers are laying over the ascendant segment fibers, which (after sinking into the anterior interventricular sulcus—Fig. 11A) run slightly obliquely and upward toward the root of the aorta (Figs. 13B–F and 14). Moreover, the first septal branch of the left anterior descending artery (which has to be preserved in Ross operation) runs exactly between these septal layers (Fig. 13D) with slightly different fiber orientations (the site of the first septal branch entrance is evident on Fig. 11A and B).

Finally, the third principal fiber direction within the interventricular septum belongs to the descendant segment (Figs. 13B, D, E and F, and 14). The orientation of these fibers

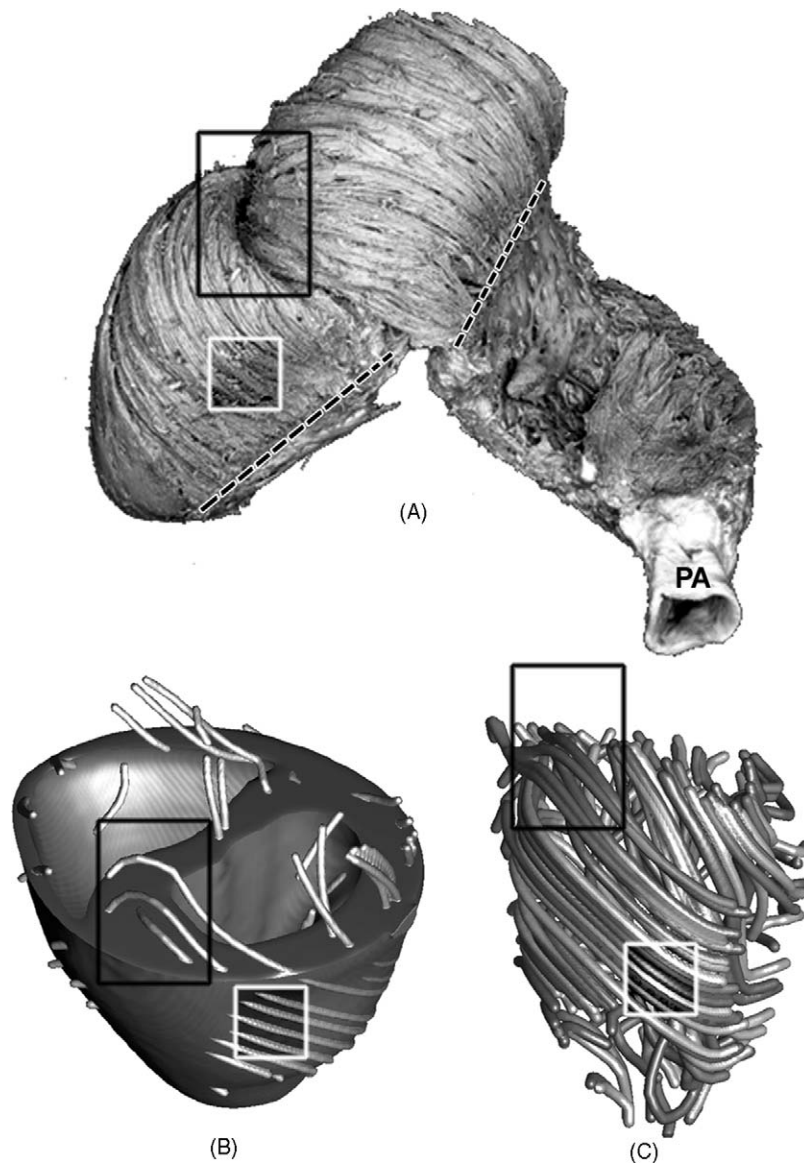


Fig. 15. Central fold of the HVMB. (A) Anatomical specimen (bovine heart) demonstrating 180° spiral turn of the basal loop (black rectangle). Dotted line depicts the posterior linear border of the right ventricle (i.e. the borderline between right and left segments of the basal loop). White rectangle emphasizes the principal fiber direction at the level of smooth ascendant-to-descendent segment transition. (B and C) Constructive volume geometry representations of corresponding areas (black and white rectangles) obtained from rabbit heart. (Modified and reproduced with kind permission from Aron V. Holden, School of Biomedical Sciences, University of Leeds and Min Chen, Department of Computer Science, University of Wales Swansea.)

differs markedly from the adjacent, ascendant segment fibers and becomes the anatomical substrate for the 90° septal fiber crossing (Fig. 13A). The functional significance of this septal fiber organization has to be subsequently examined.

3.4. Central fold of the HVMB

The HVMB dissection concurs with FSM concept proponents, regarding the ubiquitous existence of multiple side-branching within ventricular mass (including so-called 'intruding' branches) on the microscopic level [17,18] and also agree that 'cardiac muscle fibers are systematically aligned' on the macroscopic level [35]. The central fold of the HVMB is probably the most obvious reason to study cardiac structure and function through additive synergism instead of competitive antagonism.

The central fold of the HVMB (Fig. 15) is not a discrete anatomical entity but simply the term describing the region where the subepicardial fibers of the left segment of the basal loop make a 180° turn and become the subendocardial fibers of descending segment of the apical loop. This three-dimensional fold is clearly visible as 180° twist in unraveled HVMB (Figs. 8 and 9D) and in paper-strip models of the HVMB (Fig. 10B and C). The basal loop of the HVMB contains predominantly horizontal fiber directions (in two-dimensions) that surround and fully embrace the ventricular bases. The existence of the central fold preserves the continuity of these loops within the ventricular mass as well as the longitudinal axial continuity of adjacent segments in the unfolded band. When wrapped, a spiral is formed from fibers with pronouncedly different fiber orientations in three-dimensional space.

3.5. The apical loop of the HVMB

The apical loop of the HVMB is another part of the ventricular mass with pronounced difference in predominant fiber orientation, since descendant segment fibers and the ascendant segment fibers cross each other at a 90° angle around the apex (Fig. 16). This spiral turn at the apex mirrors

the central fold of the HVMB, thereby preserving the longitudinal axial continuity of these two segments of the ventricular mass in three-dimensional space as the heart is refolded. The apex of this 'minor spiral' was previously called the 'vortex cordis' [19].

4. Concluding remarks

'Sol Incit Omnibus' ('The Sun Shines for Everybody' – Francisco Torrent-Guasp's favorite Latin proverb)

Within the ventricular mass, size, shape, connections and orientation in a three-dimensional space of every single constituent determine its functional behavior. This kind of spatial dependence allows the ventricular myocardial mass to be considered as the source of interdependent vectorial forces (i.e. electrical and mechanical), being generated on different length and time scales (Fig. 17D). The ultimate net result of these vectorial forces is to translate uniaxial sarcomere shortening into efficient three-dimensional deformation of the ventricular cavity [43–45,60–65]. The complex architecture of the ventricular mass creates multiple inhomogeneities of electrical and mechanical loads at the cellular and the microscopic tissue level, that cause cardiac function to be 'stochastic in nature'. However, at macroscopic (i.e. organ) level, these stochastic events become average and appear consistent with a continuous medium [29–39]. This dialectic coexistence of complexity and simplicity, discreteness and continuity suggests the existence of certain rule-based assignment, which 'may be applied equally well to all the ventricular myocardial fibers' [20], enabling the ventricular myocardial mass to assemble abundant, dynamic, stochastic vectorial forces and produce apparently smooth, averaged, continuous, global response [29,39].

A single sarcomere, symbolizing the essence of heart's ability to work is viewed as the arbitrary 'quantum of continuity' that presents a fractal holding the secrets of complex interactions of form and function. Functional architecture of the sarcomere is applicable, on self-similarity basis, in all other scales, up to the complex geometry of the

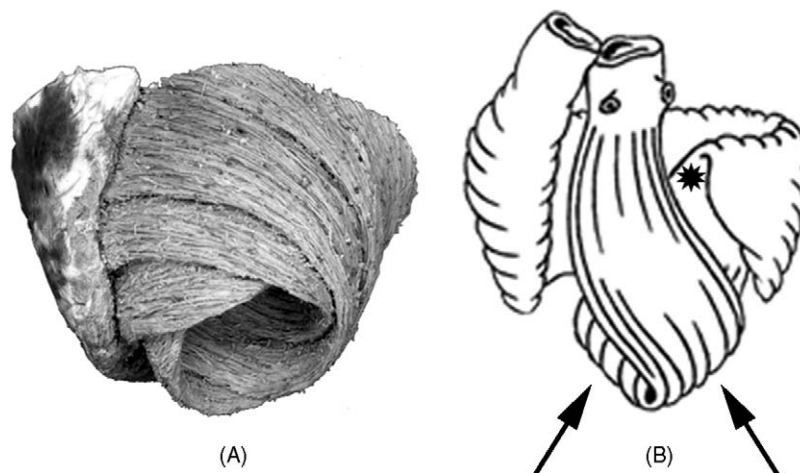


Fig. 16. The apical loop of the HVMB. Anatomical specimen (A) and cartoon (B) showing the 90° spiral turn of the descendant and the ascendant segment fibers around the apex (black arrows). Black asterisk indicates the site of HVMB central fold.

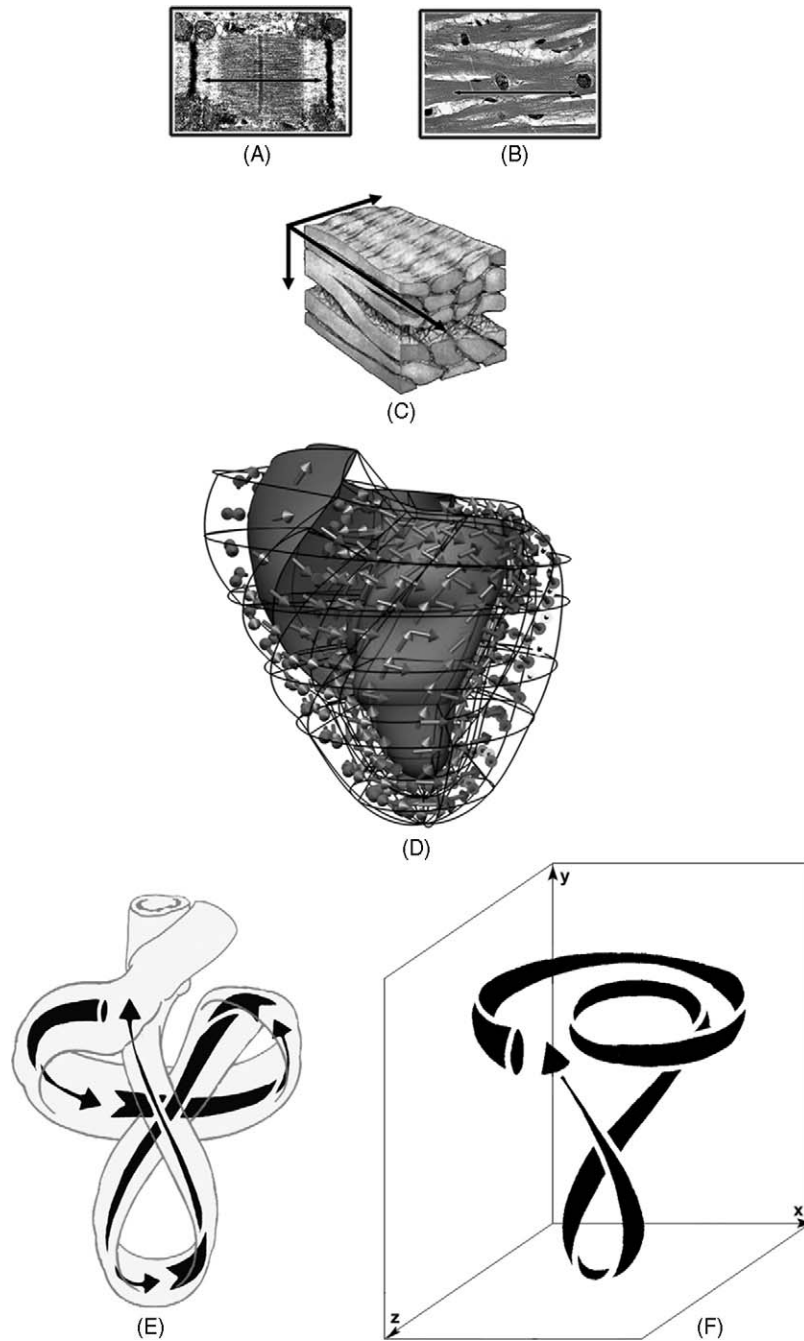


Fig. 17. (A) Photomicrograph of the single sarcomere with two-headed arrow line depicting the principle of structural and functional 'longitudinality'. (B and C) Principle of structural and functional 'longitudinality' on microscopic, cellular (B) and tissue block (C) levels. (D) A myriad of spatially and temporary dependent finite vectorial forces within ventricular mass. (E and F) HVMB as the spatial and temporal continuum integrating the tissue architecture (i.e. form) and net forces developed (i.e. function) within the ventricular mass (see the explanation in the text). ((D) Reproduced with kind permission from Peter J. Hunter, The University of Auckland, Bioengineering Institute.)

ventricular mass [68–70] (Fig. 17). Longitudinal sliding of the principal contractile proteins produces the changes in isoclinical sarcomere length. The orientation of force vector generated in this manner coincides with principal (i.e. longitudinal) axis of the sarcomeral contractile proteins. Its magnitude depends on complex interaction with Z-line proteins protecting the sarcomere from excessive length changes. The Z-line protein complexes are connected with

cellular membrane and subsequently with extracellular matrix and connective tissue, allowing the myocardial cell to exchange the 'information' about active and passive forces with neighboring cells. They are also connected with central 'computer of the cell' (i.e. the nucleus), translating these information into language of genetics, producing, by need, regulatory and structural proteins for short and long-term adjustments of stress and strain.

Therefore, three-dimensional functional architecture of the single sarcomere is adjusted to produce the active force along its principal longitudinal axis. The magnitude of this force is normally controlled by passive forces, developed by complex Z-line proteins, acting along different directions. Changing the magnitude of scope, we may find this fractal design of form and function preserved along increasing length scales. Thus, it has been proved that electrical impulses propagate more rapidly along rather than across the axis of the constituent fibers. In addition, the myocardial cells perform their functions by developing net tension along their longitudinal axes. Both facts do not exclude the existence and the importance of nonlongitudinal electrical and mechanical forces, just like the forces developed by principal contractile proteins are not the only forces developed within the sarcomere (Fig. 17A–C).

The FSM concept appropriately comprehends the integration of structure and function at microscopic length scales (Fig. 17A and B). Accordingly, the concept of 'laminar sheets' perfectly suits the understanding of myocardial form and function on a tissue block level, providing the finite element of the complex geometrical structure, which allows a mathematical modeling of the ventricles with acceptable degrees of freedom (Fig. 17C and D). However, the HVMB concept defines the principal, cumulative vectors, integrating the tissue architecture (i.e. form) and net forces developed (i.e. function) within the ventricular mass. Arbitrarily, there are four principal curvilinear vectors within ventricular myocardial mass, named after corresponding segments of the HVMB (Fig. 17E). According to their predominant orientation in three-dimensional space, they are grouped in two homologue pairs, named after corresponding loops of the HVMB. As an idealized approximation of reality, the HVMB concept integrates the ventricular form and function into a single helicoid three-dimensional vector (Fig. 17F). Appropriate mathematical formulation of this spatial and temporal continuum may lead to new constitutive equations of the ventricular myocardium, which might overcome the current limitations required to create a mathematical model of the heart [25,59].

The helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp conveys an important message (i.e. 'Sol Incit Omnibus') [71]. The architecture of this marvelous organ is 'big enough' for all of us—'FSM, laminar-sheet and HVMB people'. Kohl, Noble, Winslow and Hunter have nicely formulated this message, paraphrasing Hegel's dialectics: 'The logic of life will neither be recognized without precise understanding of the manifold of components that give rise to biological function, nor without a clear conception of the dynamic interactions between individual components on every level of functional integration. Likewise, the logic of life lies exclusively neither in the most incredible detail, nor in the most sweeping synopsis. Neither integrationism, nor reductionism, is self-sufficient. Both are obligatory to our quest for knowledge' [25].

The fundamental question should be 'what do we really know about normal and diseased heart structure and function', rather than becoming boxed-in by prior conceptions. We cannot continue to develop new diagnoses and therapies for heart diseases, without serious scientific consensus on these fundamental questions? That goal shall

be helped by further understanding of the helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp [22].

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the contribution of the following individuals: Donald N. Ross (London, United Kingdom); Masashi Komeda (Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Kyoto, Japan); Juan Cosin Aguilar (Cardiocirculatory Unit, Investigation Centre, University Hospital La Fe, Valencia, Spain); Albert Flotats (Department of Nuclear Medicine, Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain); Fabio B. Jatene (University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, Brazil); Jose Dario Frota Filho (Sao Francisco Hospital at Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil).

The authors would like to express their special gratitude to the family Torrent-Guasp and the Foundation 'Francisco Torrent-Guasp' for their kind permission to use the original graphic and video material in this article.

The authors owe the warmest gratitude to Gerald D. Buckberg (Option on Bioengineering at California Institute of Technology, and Division of Cardiothoracic Surgery, David Geffen School of Medicine at UCLA) for his patience, valuable editorial comments and revisions.

The authors also express our gratitude to Peter Hunter and Ian Le Grice (The University of Auckland, Bioengineering Institute); Leonid Zhukov (Department of Computer Science, California Institute of Technology); Arun V. Holden (School of Biomedical Sciences, University of Leeds) and Min Chen (Department of Computer Science, University of Wales Swansea) for their kind permission to reproduce and modify their original graphic and video material. Special thanks to Ms Christine Vertosick (Assistant to Gerald D. Buckberg) for her kind cooperation.

References

- [1] Kardel T. Steno on muscles: introduction, texts, translations. *Trans Am Phylos Soc* 1994;84(1):58–75.
- [2] Torrent-Guasp F, Ciclo Cardiac El. Consideraciones críticas sobre la interpretación clásica y nuevas ideas sobre el mismo Madrid: Diana; 1954. p. 13–141.
- [3] Torrent-Guasp F. Anatomía funcional del corazón Madrid: Paz Montalvo; 1957. p. 62–8.
- [4] Robb JS. Comparative basic cardiology London: Grune and Stratton; 1965 p. 186–222.
- [5] Streeter Jr DD. Gross morphology and fiber geometry of the heart. In: Berne RM, Sperelakis N, editors. Handbook of physiology: section 2. The heart (American Physiology Society), vol. 1. Baltimore: Williams and Wilkins; 1979. p. 61–112.
- [6] Torrent-Guasp F. La estructuración macroscópica del miocardio ventricular. *Rev Esp Cardiol* 1980;33(3):265–87.
- [7] Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981;45:248–63.
- [8] LeGrice IJ, Smaill BH, Chai LZ, Edgar SG, Gavin JB, Hunter PJ. Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. *Am J Physiol* 1995;269(38):H571–82.
- [9] Ingels NB. Myocardial fiber architecture and left ventricular function. *Technol Health Care* 1997;5:45–52.
- [10] Scollan DF, Holmes A, Winslow R, Forder J. Histological validation of myocardial microstructure obtained from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Am J Physiol* 1998;275(44):H2308–1.
- [11] Spotnitz HM. Macro design, structure and mechanics of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1053–77.

- [12] Jouk PS, Usson Y, Michalowicz G, Grossi L. Three-dimensional cartography of the pattern of the myofibres in the second trimester fetal human heart. *Anat Embryol* 2000;202:103–18.
- [13] Buckberg GD. Basic science review: the helix and the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:863–83.
- [14] Hildebrand R. Redensarten von der Würde eines Organs: Das Herz, ein Muskel. *Ann Anat* 2004;186:1–12.
- [15] Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno A, Komeda M, Cox J, Flotats A, Ballester-Rodes M, Carreras-Costa F. Systolic ventricular filling. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25(3):376–86.
- [16] Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras-Costa F, Flotats A, Cosin-Aguillar J, Wen H. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:191–201.
- [17] Lunkenheimer PP, Redmann K, Anderson RH. The architecture of the ventricular mass and its functional implications for organ preserving surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:183–90.
- [18] Anderson RH, Ho SY, Redmann K, Sanchez-Quintana D, Lunkenheimer PP. The anatomical arrangement of the myocardial cells making up the ventricular mass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:517–25.
- [19] Lower R. *Tractatus de corde: item de motu et colore sanguinis* London: Dawsons of Pall Mall; 1968.
- [20] Mall FP. On the muscular architecture of the ventricles of the human heart. *Am J Anat* 1911;11:211–66.
- [21] Pettigrew JB. On the arrangement of the muscular fibres in the ventricles of the vertebrate heart, with physiological remarks. *Phylos Trans* 1864;154:445–500.
- [22] Buckberg GD, Weisfeldt ML, Ballester M, Beyar R, Burkhoff D, Coghlan HC, Doyle M, Epstein ND, Gharib M, Ideker RE, Ingels NB, LeWinter MM, McCulloch AD, Pohost GM, Reinlib RJ, Sahn DJ, Spinale FG, Spotnitz HM, Sopko G, Torrent-Guasp F, Shapiro EP. Left ventricular form and function: scientific priorities and strategic planning for development of new views of disease. *Circulation* 2004;110:e333–6.
- [23] Buckberg GD. Architecture must document functional evidence to explain the living rhythm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:202–9.
- [24] Hunter PJ, Borg TK. Integration from proteins to organs: the physiome project. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(3):237–43.
- [25] Kohl P, Noble D, Winslow R, Hunter PJ. Computational modelling of biological systems: tools and visions. *Phil Trans R Soc Lond A* 1776;358:579–610.
- [26] von Segesser LK. The myocardial band: fiction or fact? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:181–2.
- [27] Criscione JC, Rodriguez F, Miller CD. The myocardial band: simplicity can be a weakness. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:363–4.
- [28] Yacoub MH. Two hearts that beat as one. *Circulation* 1995;92:156–7.
- [29] Spach MS, Heidlage JF. The stochastic nature of cardiac propagation at a microscopic level. Electrical description of myocardial architecture and its application to conduction. *Circ Res* 1995;76:366–80.
- [30] Sommer JR, Jennings RB. Ultrastructure of cardiac muscle. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, editors. *The heart and cardiovascular system*. 2nd ed., New York: Raven Press, Ltd.; 1992. p. 3–50.
- [31] Hoyt RH, Cohen ML, Saffitz JE. Distribution and three-dimensional structure of intercellular junctions in canine myocardium. *Circ Res* 1989;64:563–74.
- [32] Spach MS, Heidlage JF, Barr RC, Dolber PC. Cell size and communication: role in structural and electrical development and remodeling of the heart. *Heart Rhythm* 2004;4:500–15.
- [33] Fernandez-Teran MA, Hurlle JM. Myocardial fiber architecture of the human heart ventricles. *Anat Rec* 1982;204(2):137–47.
- [34] Caulfield JB, Borg TK. The collagen network of the heart. *Lab Invest* 1979;40(3):364–72.
- [35] Niederer PF, Lunkenheimer PP, Cryer CW. On the significance of fiber branching in the human myocardium. *Biomech Model Mechanobiol* 2004;3:1–5.
- [36] Walker CA, Spinale FG. The structure and function of the cardiac myocyte: a review of fundamental concepts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:375–82.
- [37] Small BH, LeGrice IJ, Hooks DA, Pullan AJ, Caldwell BJ, Hunter PJ. Cardiac structure and electrical activation: models and measurement. *Proc Austral Physiol Pharm Soc* 2004;34:141–9.
- [38] LeGrice IJ, Takayama Y, Covell JW. Transverse shear along myocardial cleavage planes provides a mechanism for normal systolic wall thickening. *Circ Res* 1995;77:182–93.
- [39] Kevrekidis PG, Kevrekidis IG, Bishop AR, Titi ES. Continuum approach to discreteness. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2002;65:046613.
- [40] Sedmera D. Form follows function: developmental and physiological view on ventricular myocardial architecture. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:526–8.
- [41] Simoes-Costa MS, Vasconcelos M, Sampaio AC, Cravo RM, Linhares VL, Hochgreb T, Yan CY, Davidson B, Xavier-Neto J. The evolutionary origin of cardiac chambers. *Dev Biol* 2005;277(1):1–15.
- [42] Moorman AFM, Christoffels VM. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev* 2003;83:1223–67.
- [43] Manasek FJ. Histogenesis of the embryonic myocardium. *Am J Cardiol* 1970;25:149–68.
- [44] Gregorio CC, Antin PB. To the heart of myofibril assembly. *Trends Cell Biol* 2000;10:355–62.
- [45] Taber LA. Mechanical aspects of cardiac development. *Prog Biophys Mol Biol* 1998;69:237–55.
- [46] Sedmera D, Pexieder T, Hu N, Clark EB. Developmental changes in the myocardial architecture of the chick. *Anat Rec* 1997;248:421–32.
- [47] Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000;258:319–37.
- [48] Sedmera D, Pexieder T, Hu N, Clark EB. A quantitative study of the ventricular myoarchitecture in the stage 21–29 chick embryo following decreased loading. *Eur J Morphol* 1998;36(2):105–19.
- [49] Manner J. Cardiac looping in the chick embryo: a morphological review with special reference to terminological and biomechanical aspects of the looping process. *Anat Rec* 2000;259:248–62.
- [50] Buckberg GD. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. II. Interface between unfolded myocardial band and evolution of primitive heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13(4):320–32.
- [51] Niamsup P. A note on the characteristics of Möbius transformations. *J Math Anal Appl* 2000;248:203–15.
- [52] Scollan DF, Holmes A, Winslow R, Forder J. Histological validation of myocardial microstructure obtained from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 44) 1998;275:H2308–1.
- [53] Masood S, Yang GZ, Pennell DJ, Firmin DN. Investigating intrinsic myocardial mechanics: the role of MR tagging, velocity phase mapping, and diffusion imaging. *J Magn Reson Imag* 2000;12:873–83.
- [54] Marino B, Corno AF. Spiral pattern: universe, normal heart, and complex congenital defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(4):1225–6.
- [55] Arts T, Costa KD, Covell JW, McCulloch AD. Relating myocardial laminar architecture to shear strain and muscle fiber orientation. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2001;280:H2222–9.
- [56] Castella M, Buckberg GD, Saleh S, Gharib M. Structure function interface with sequential shortening of basal and apical components of the myocardial band. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:980–7.
- [57] Ballester-Rodes M, Flotats A, Torrent-Guasp F, Ballester-Alomar M, Carreras F, Ferreira A, Narula J. Base-to-apex ventricular activation: Fourier studies in 29 normal individuals. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2005;32:1481–3.
- [58] Kresh JY, Armour JA. The heart as a self-regulating system: integration of homeodynamic mechanisms. *Technol Health Care* 1997;5:159–69.
- [59] Noble D. Modeling the heart. *Physiology* 2004;19:191–7.
- [60] Freeman GL, LeWinter MM, Engler RL, Covell JW. Relationship between myocardial fiber direction and segment shortening in the midwall of the canine left ventricle. *Circ Res* 1985;56:31–9.
- [61] Spotnitz HM. Macro design, structure and mechanics of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1053–77.
- [62] Hexeberg E, Homans DC, Bache RJ. Interpretation of systolic wall thickening. Can thickening of a discrete layer reflect fibre performance? *Cardiovasc Res* 1995;29:16–21.
- [63] Sachse FB, Seemann G, Werner CD. Combining the electrical and mechanical functions of the heart. *Int J Biol* 2001;3(2):1–13.
- [64] Mashima S. Myocardial electrogenesis and the electrocardiogram. *Jpn Heart J* 1999;40:1–9.
- [65] Spach MS, Barr RC. Effects of cardiac microstructure on propagating electrical waveforms. *Circ Res* 2000;86:e23–8.
- [66] Cunningham A. The pen and the sword: recovering the disciplinary identity of physiology and anatomy before 1800 II: old anatomy—the sword. *Stud Hist Phil Biol Biomed Sci* 2003;34:51–76.
- [67] Boettler P, Claus P, Herbots L, McLaughlin M, D'hooge J, Bijnens B, Ho SY, Kececioglu D, Sutherland GR. New aspects of the ventricular septum and its function: an echocardiographic study. *Heart* 2005;91:1343–8.

- [68] Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996;347:1312–4.
- [69] Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PCH, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng C-K, Stanley HE. PhysioBank, physiotoolkit, and physionet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* 2000;101(23):e215–20.
- [70] Wagner CD, Persson PB. Chaos in the cardiovascular system: an update. *Cardiovasc Res* 1998;40:257–64.
- [71] Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Carreras-Costa F. Sol incit omnibus. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:365–6.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.ejcts.2006.03.011](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.03.011).