

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Др Миленко Росић**

**УТИЦАЈ ПРЕТХОДНЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ**  
**ИНТЕРВЕНЦИЈЕ НА ИСХОД ХИРУРШКЕ**  
**РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈЕ МИОКАРДА**

**докторска дисертација**

**Ментор: Проф. др Светозар Нићин**

**Крагујевац, 2014. године**

---

<b>I</b>	<b>УВОД</b>	<b>5</b>
1	КОРОНАРНА ИСХЕМИЈСКА БОЛЕСТ	6
2	РАСПРОСТРАЊЕНОСТ И ЗНАЧАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ	7
3	ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК КОРОНАРНЕ ИСХЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ	9
4	ПАТОАНАТОМИЈА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА КОРОНАРНЕ ИСХЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ	10
5	ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ КОРОНАРНЕ ИСХЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ	11
6	ИСХЕМИЈСКО И РЕПЕРФУЗИОНО ОШТЕЋЕЊЕ	14
7	ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ КОРОНАРНЕ ИСХЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ	19
8	РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈА МИОКАРДА ПЕРКУТАНОМ КОРОНАРНОМ ИНТЕРВЕНЦИЈОМ	23
9	УПОРЕДНА АНАЛИЗА ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА У ОДНОСУ НА ПЕРКУТАНУ ИНТЕРВЕНЦИЈУ	28
9.1	СТУДИЈЕ КОЈЕ УПОРЕЂУЈУ ИЗОЛОВАНИ РСІ И ХИРУРШКУ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈУ МИОКАРДА (САВГ)	29
9.2	СТУДИЈЕ КОЈЕ СУ ФОРМИРАНЕ ДА БИ УПОРЕДИЛЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ СА СТЕНТОМ И ХИРУРШКУ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈУ МИОКАРДА	35
9.3	СТУДИЈЕ КОЈЕ УПОРЕЂУЈУ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ СА ЛЕКОМ ОБЛОЖЕНИМ СТЕНТОМ И ХИРУРШКИ ЗБРИНУТЕ ПАЦИЈЕНАТЕ	40

---

<b>II</b>	<b>ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА</b>	<b>43</b>
<b>III</b>	<b>РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ</b>	<b>44</b>
1	НУЛТА ХИПОТЕЗА	44
2	НУЛТА ХИПОТЕЗА	44
3	НУЛТА ХИПОТЕЗА	44
4	НУЛТА ХИПОТЕЗА	44
<b>IV</b>	<b>МЕТОДОЛОГИЈА РАДА И ПЛАН РАДА</b>	<b>45</b>
1	ВРСТА СТУДИЈЕ	45
2	ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ	45
3	УЗОРКОВАЊЕ	46
4	ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ У СТУДИЈИ	47
4.1	НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	47
4.2	ЗБУЊУЈУЋЕ ВАРИЈАБЛЕ	47
4.3	ЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ	47
<b>V</b>	<b>СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАКА</b>	<b>49</b>
<b>VI</b>	<b>РЕЗУЛТАТИ</b>	<b>50</b>
1	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПРЕМА ОСНОВНИМ ОБЕЛЕЖИМА	50
1.1	УКУПАН БРОЈ ПАЦИЈЕНАТА	50
1.2	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПО ПОЛУ	51
1.3	СТАРОСНА СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА	52

---

1.4	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ФАКТОРЕ РИЗИКА	53
1.5	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ОЧЕКИВАНИ ОПЕРАТИВНИ РИЗИК У ГРУПИ САВГ	55
1.6	ПОЛНА СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ГРУПИ САВГ	56
1.7	СТАРОСНА СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ГРУПИ САВГ	57
1.8	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ФАКТОРЕ РИЗИКА ИЗ ГРУПЕ САВГ	58
1.9	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ПРЕОПЕРАТИВНУ ТЕРАПИЈУ У ГРУПИ САВГ	59
1.10	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА НИВО ОЧЕКИВАНОГ ОПЕРАТИВНОГ РИЗИКА EUROSCORE У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ РСІ	60
1.11	ПОЛНА СТРУКТУРА У ГРУПИ ПАЦИЈЕНАТА СА ПРЕТХОДНИМ РСІ	62
1.12	СТАРОСНА СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНИМ РСІ	63
1.13	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ФАКТОРЕ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ КОРОНАРНЕ БОЛЕСТИ У ГРУПИ ПАЦИЈЕНАТА СА ПРЕТХОДНИМ РСІ	64
1.14	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ПРЕОПЕРАТИВНУ ТЕРАПИЈУ У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ РСІ	65
1.15	УПОРЕДНА АНАЛИЗА ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ОБЕ ГРУПЕ ПО ВРЕДНОСТИМА ОЧЕКИВАНОГ ОПЕРАТИВНОГ РИЗИКА ПО EUROSCOR-U	66
1.16	УПОРЕДНА АНАЛИЗА ПРЕОПЕРАТИВНЕ ТЕРАПИЈЕ У ОБЕ ГРУПЕ ПАЦИЈЕНАТА	67
1.17	УПОРЕДНА АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА У ОБЕ ГРУПЕ	69
2	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПРЕМА БРОЈУ, ВРСТИ И МЕСТУ РСІ	72

---

2.1	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПО БРОЈУ ИМПЛАНТИРАНИХ СТЕНТОВА У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ РСІ	72
2.2	БРОЈ ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ВРСТУ ИМПЛАНТИРАНОГ СТЕНТА У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ РСІ	73
2.3	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА МЕСТО ОТВАРАЊА АРТЕРИЈЕ У ГРУПИ ПРЕТХОДНЕ РСІ	74
3	ПЕРИОПЕРАТИВНИ НАЛАЗИ ПО ГРУПАМА	76
3.1	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПО БРОЈУ БАЛПАСЕВА У ГРУПИ БЕЗ ПРЕТХОДНЕ РСІ	76
3.2	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПО БРОЈУ БАЛПАСЕВА У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ РСІ	77
3.3	УПОРЕДНИ ПРИКАЗ ДУЖИНЕ ТРАЈАЊА СРЧАНОГ ЗАСТОЈА И ДУЖИНЕ ПУМПЕ ЗА ЕКСТРАКОРПОРАЛНУ ЦИРКУЛАЦИЈУ У ОБЕ ГРУПЕ	78
4	ПЕРИОПЕРАТИВНЕ И ПОСТОПЕРАТИВНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ПО ГРУПАМА	80
4.1	ПЕРИОПЕРАТИВНИ ИНФАРКТ МИОКАРДА	81
4.2	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ПОЈАВЉИВАЊЕ СУПРАВЕНТРИКУЛАРНИХ ЕКСТРАСИСТОЛА (SVES)	82
4.3	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ПОСТОПЕРАТИВНО ПОЈАВЉИВАЊЕ ВЕНТРИКУЛАРНИХ ЕКСТРАСИСТОЛА (VES)	84
4.4	СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ПОСТОПЕРАТИВНО КРВАВЉЕЊЕ И РЕВИЗИЈУ ХЕМОСТАЗЕ	86
4.5	КАРДИОПУЛМОНАЛНА РЕАНИМАЦИЈА	87
4.6	СВЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ РСІ	89
4.7	СВЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ У ГРУПИ БЕЗ ПРЕТХОДНЕ РСІ	90

---

4.8	УПОРЕДНИ ПРИКАЗ ПЕРИОПЕРАТИВНИХ И ПОСТОПЕРАТИВНИХ КОМПЛИКАЦИЈА У ОБЕ ГРУПЕ	91
5	ДУЖИНА ТРАЈАЊА ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА И СМРТНИ ИСХОД	92
5.1	ОДНОС ПАЦИЈЕНАТА У ЗАВИСНОСТИ ОД ЗАДРЖАВАЊА У ЈЕДИНИЦИ ИНТЕЗИВНЕ НЕГЕ	92
5.2	ОДНОС ПАЦИЈЕНАТА У ЗАВИСНОСТИ ОД ЗАДРЖАВАЊА У БОЛНИЦИ ПО ГРУПАМА	94
5.3	СМРТНИ ИСХОД ПО ГРУПАМА	95
	<b>VII ДИСКУСИЈА</b>	<b>97</b>
1	МЕХАНИЗАМ НЕГАТИВНОГ УТИЦАЈА ПРЕТХОДНЕ РСІ СА СТЕНТОМ НА САВГ	102
	<b>VIII ЗАКЉУЧАК</b>	<b>106</b>
	<b>IX КЛИНИЧКЕ ИМПЛИКАЦИЈЕ И МОГУЋНОСТИ ДАЉЕГ ИСТРАЖИВАЊА</b>	<b>107</b>
	<b>X ЛИТЕРАТУРА</b>	<b>109</b>

---

## I УВОД

Упркос свим научним доказима и смерницама за лечење коронарне артеријске болести, који указују на предност хируршке реваскуларизације миокарда САВГ, нарочито код пацијената са вишесудовном коронарном болешћу, долази до експоненцијалног раста у перкутаној коронарној интервенцији PCI са стентом. Са технолошким развојем и нагомиланим искуством током година, индикације за PCI су се прошириле и као такве, процедуре PCI са стентом код пацијената са вишесудовном коронарном болешћу су све више заступљене. У овој такозваној “стент-ери”, пацијенти са коронарном артеријском болешћу и основном индикацијом за САВГ, пацијенти се све више индикују за PCI као иницијална алтернатива пре хируршког третмана. Неке студије су показале стопу рестеноза у распону од 20% до 40% после PCI са стентом, са потребом за реинтервенцијом због понављаних симптома.

У последње време се све више коментарише и дискутује о томе да ли је претходна PCI са стентом фактор ризика са негативним утицајем на исход хируршке реваскуларизације миокарда после стента. Значајан инфламаторни процес и ендотелијална функционална абнормалност у коронарним артеријама је повезана са перкутаном коронарном интервенцијом са стентом а поготову када се користи друг-елутинг стент (леком обложен стент). И поред свих студија

---

и праћења, прави клинички утицај присуства стента на коронарну артерију и исход хируршке реваскуларизације после стента још увек није доказан и до сада је још увек контроверза. Главни чинилац који може да утиче на мењање смерница у лечењу коронарне исхемијске болести је још увек морталитет.

Основни задатак ове дисертације је да процени утицај претходног PCI са стентом на исход хируршке реваскуларизације и да испита да ли претходни PCI са стентом представља одређени ризико-фактор.

## **1 КОРОНАРНА ИСХЕМИЈСКА БОЛЕСТ**

Коронарна исхемијска болест означава исхемију миокарда услед неадекватног или смањеног протока крви кроз коронарне артерије при нормалној или повећаној потреби миокарда за кисеоником.

У последње две деценије постигнут је значајан напредак у борби против коронарне болести срца (CHD) како на пољу превенције тако и лечења. Ипак, CHD и даље заузима прво место на листи узрока преурањене смрти у нашој земљи . CHD се манифестује кроз спектар клиничких облика: од стабилне ангине, акутног инфаркта миокарда (AMI), срчане инсуфицијенције (HF), аритмија и изненадне срчане смрти (СЦД).

Локација, степен и природа лезија коронарних артерија одређују клиничку слику код пацијената. Наведени фактори одређују крајњи вид индивидуалног лечења.



---

Пацијентима са стабилном ангином, симптоми могу бити контролисани фармаколошки. Код пацијената са нестабилном ангином реваскуларизација миокарда остаје главна терапијска опција. Касније, унапредовала СНД третирана лековима код многих пацијената са стабилном ангином захтеваће реваскуларизацију миокарда. Из тог разлога реваскуларизација миокарда заузима значајно место у лечењу срчаних болесника.

## **2 РАСПРОСТРАЊЕНОСТ И ЗНАЧАЈ КАРДИОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ**

Кардиоваскуларне болести, болести срца и крвних судова, деценијама уназад представљају водећи узрок превремене смрти у свету. Према подацима Светске здравствене организације (WHO) од 2008. године, од кардиоваскуларних болести годишње умре око 17,3 милиона људи, што је око 30% укупног светског морталитета. Тендеција је да се у високоразвијеним земљама стопа морталитета од кардиоваскуларних болести смањује, док се у средње и нискоразвијеним земљама стопа морталитета значајно повећава, те достиже и до 80% и подједнако је заступљена и код мушкараца и код жена. Процењује се да ће до 2030. године болести срца и крвних судова постати један од водећих узрока смрти у свету, нарочито у неразвијеним земљама, да ће од кардиоваскуларних болести умирати око 23 милиона људи годишње<sup>1</sup>.

---

Болести срца и крвних судова су водећи узрок смрти и у Европи. Сваке године око 4 милиона људи умре од кардиоваскуларних болести, што је око 47% укупног морталитета у Европи. Кардиоваскуларне болести су такође главни узрок смрти и у Европској унији где приближно 1,9 милиона људи умре годишње<sup>2</sup>. Значајно већа стопа морталитета је у земљама источне Европе у односу на земље западне Европе. То је све последица сталног побољшавања социо-економског статуса становништва развијених земаља, сталне промоције здравог начина живота, као и повећане свести о здравственој заштити становништва<sup>3</sup>.

Водећи узрок умирања у нашој земљи је идентичан као и у Европи. Према подацима Института за јавно здравље Србије „ Др Милан Јовановић Батут“, у 2012. години водећи узрок смрти у Србији су кардиоваскуларне болести. Број умрлих је износио 54972, што представља око 53,7% од укупног броја умрлих људи. Од свих кардиоваскуларних болести најзаступљеније су цереброваскуларне болести са 26,2%, затим следе исхемијске болести срца са 19,2%, хипертензивне болести срца са 7,4%, а остале болести срца и система крвотока са 47,1%<sup>4</sup>. Све ово је последица смањене физичке активности, лоших навика у исхрани и конзумирања алкохола и цигарета.

---

### **3 ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК КОРОНАРНЕ ИСХЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ**

Појам "фактор ризика" се често користи да опише оне карактеристике које су нађене код здравих појединаца, а за које је утврђено у епидемиолошким студијама да су повезани са накнадном појавом болести, у овом случају коронарне исхемијске болести. У ужем смислу речи, појам фактора ризика обухвата промењиве и непромењиве карактеристике сваког појединца<sup>5</sup>.

Један од основних циљева Светске здравствене организације (СЗО) је смањење брзо напредујуће епидемије кардиоваскуларних обољења, као и ефикасна контрола ризичних фактора који доводе до ње. Основна стратегија је у спречавању као и у одлагању процеса атеросклерозе а самим тим и спречавање у манифестацији коронарне исхемијске болести.

Познато је да одређене болести, стања и навике, односно фактори ризика за развој коронарне исхемијске болести убрзавају атеросклерозу и повећавају њену учесталост. Фактори ризика се групишу према значају на велике, затим на предиспонирајуће и на условне факторе<sup>6</sup>. Удруживањем два или више фактора ризика њихов утицај на појаву коронарне исхемијске болести се тада не сабира него множи, односно мултиплицира<sup>7</sup>.

Препознавање фактора ризика код особа код којих још увек није наступила болест, као и спречавање развоја болести променом навика које представљају ризик за њен настанак, представљају главне мере примарне превенције Светске здравствене организације.

---

Веома је важно да се о сваком фактору ризика појединачно води рачуна а посебно уколико постоји већи број тих фактора. Све факторе ризика треба третирати на одговарајући начин пре појаве а поготову у току манифестације болести<sup>8</sup>.

#### **4 ПАТОАНАТОМИЈА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА КОРОНАРНЕ ИСХЕМИЈЕСКЕ БОЛЕСТИ**

Коронарна исхемијска болест представља патолошко стање у којем прогресија атеросклерозе у коронарној артерији смањује проток крви у срчаном мишићу. Рана патогенеза се карактерише ендотелијалном дисфункцијом, васкуларном инфламацијом и формирањем липида, калцијума и ћелијских отпадака у интималном делу зида коронарне артерије<sup>9,10</sup>. За време позитивног ремоделовања фиброзна плоча артеријског зида има тенденцију развијања ван лумена и у почетку не доводи до опструкције самог лумена. Са даљим развијањем атеросклерозе долази до напредовања плака унутар лумена а самим тим и до смањења дијаметра артерије, као и редукције протока крви кроз коронарну артерију<sup>11</sup>. Руптура или ерозија фиброзне капе плака излаже се циркулишућим тромбоцитима и факторима коагулације, субендотелном колагену и Вон Вилебрандовом фактору, што доводи до агрегације тромбоцита и различитог степена коронарне тромбозе, коронарног вазоспазма и дисталне тромбоцитне микроемболизације .

---

## **5 ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ КОРОНАРНЕ ИСХЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ**

У превенцији коронарне исхемијске болести се инсистира на испитивању присуства ризика, јер они потенцирају један другог и знатно повећавају ризик за појаву коронарне болести и других кардиоваскуларних обољења. Присуство више фактора ризика обично доприноси артериосклерози, која узрокује коронарну болест. Пошто процес артеросклерозе може почети још у раном детињству, мере превенције треба спроводити током целог живота.

Укупни годишњи трошкови које у Европској Унији узрокују кардиоваскуларне болести износе 192 милијарде евра. Од тога око 57% чине трошкови лечења, 21% губици у продуктивности и 22% неформална нега оболелих<sup>8</sup>. Највећи удео у трошковима има коронарна исхемијска болест и цереброваскуларна болест. Дакле, исхемијска болест срца представља не само медицински већ и озбиљан економски и социјални проблем.

У дијагностици и лечењу коронарне исхемијске болести примењују се иновативна и често револуционарна технолошка решења. У третману ове болести користе се најмодерније неинвазивне и инвазивне методе дијагностике, савремене фармакотерапијске формуле, као и интервентна кардиологија и кардиохирургија.

Медикаментозни третман је дизајниран вишесмерно. Првенствено је усмерен према позитивној модификацији фактора ризика за настанак коронарне

---

исхемијске болести, затим ка умањењу субјективних тегоба и побољшање радне способности и квалитета живота. Фармакотерапијски третман усмерен је ка превенцији прогресије болести и појаве нежељених догађаја у смислу трајног оштећења миокарда или нагле срчане смрти. Најважнији ефекат овог вида лечења је добијање времена до интервентне перкутане процедуре или операције, уз сталне процене дејства медикаментозне терапије на основу субјективних и објективних мерила и њено прилагођавање клиничком стању.

„Реваскуларизација миокарда” која се односи на поновно успостављање прокрвљености исхемичног миокарда остварује се уз помоћ три основне методе:

- Бајпас коронарне артерије графтом (CABG)
- Перкутана коронарна интервенција (PCI)
- Тромболитична терапија (примењива код пацијената са акутним инфарктом миокарда када примарне перкутане коронарне интервенције нису доступне).

Бајпас коронарне артерије графтом (CABG) је хируршка метода реваскуларизације миокарда при којој се крвни судови (вене и/или артерије) узети из других делова тела пресађују проксимално (аорта најчешће) и дистално од места лезије на болесној коронарној артерији, како би се успоставила поновна прокрвљеност исхемичног миокарда. CABG захтева отворену торакотомију и обавља се у општој анестезији. У последње две деценије пацијенти претходно сматрани погодним за CABG све чешће се реваскуларизују путем PCI. Међутим, CABG остаје водећа процедура у коронарној

---

реваскуларизацији пацијената са озбиљним и комплексним коронарним оболењем које их квалификује непогодним за PCI.

Стање и прогресија коронарног атеросклеротског плака одређује клиничку слику и стратегију предстојеће реваскуларизације миокарда. Атеросклеротски плак који угрожава > 70% лумена сматра се значајном стенозом и најчешће угрожава миокардни проток што захтева неки од облика реваскуларизације. Овакве лезије могу да буду подвргнуте или PCI или CABG. Значајне лезије у више од две епикардијане коронарне артерије или лезије које се односе на промене на главном стаблу могу се углавном решавати са CABG. Лезије које су локализоване највише на два коронарна артеријама са повољном анатомијом подвргавају се са PCI.

Перкутана коронарна интервенција (PCI) је интервентни поступак у којем се оболела сужена коронарна артерија отвара перкутано уз помоћ катетера и балона. У већини случајева интракоронарни стент се уводи на место ангиопластичног балона, што одржава проходност лумена. PCI је постао доминантан поступак за коронарну реваскуларизацију код пацијената са стабилном и нестабилном коронарном болешћу.

Код акутне руптуре плака са тромбоцитним нагомилавањем и потпуном облитерацијом коронарне артерије обавља се хитна PCI да би се артерија отворила. Ова процедура назива се примарна ПЦИ. Алтернативно уколико примарна PCI није доступна прибегава се фармаколошкој тромболизи акутне тромбозе.

---

Од првог описа коронарне ангиопластике Андреаса Грјунтзига (1977), поступак је значајно модификован. Технички напредак заједно са употребом коронарних стентова и помоћне терапије лекаментима резултовали су великом стопом успеха самог поступка и ниском стопом рестенозе. Данас се поступку PCI успешно подвргавају и пацијенти зрелије животне доби, као и сложеније вишесудовне лезије.

## **6 ИСХЕМИЈСКО И РЕПЕРФУЗИОНО ОШТЕЋЕЊЕ**

Смањена прокрвљеност миокарда резултује исхемијским оштећењем. Типична исхемијска дешавања се могу приметити како у току акутног инфаркта миокарда, тако и код перкутане коронарне интервенције и у току операције срца. Ниво исхемијске штете коју трпи ткиво миокарда зависи од трајања исхемије, миокарда захваћеног исхемијом и присуства или одсуства колатералног снабдевања миокарда крвљу.

На ћелијском нивоу, у току исхемије, смањење кисеоника резултује смањеном оксидативном фосфорилацијом и последично умањеним нивоима аденозин три-фосфата (АТФ).

Недостатак АТФ-а утиче на јонске канале ћелијске мембране што доводи до акумулације натријума ( $\text{Na}^+$ ) и воде, а губитак калијума ( $\text{K}^+$ ) у ћелијама, што изазива прогресивно бубрење ћелија.

Активација анаеробних гликолитичких путева ради компензације мањка генерисања енергије кроз респираторни ланац резултује интраћелијском



ацидозом због акумулације лактата. То доводи до активације размењивача натријум-водоника ( $\text{Na}^+\text{H}^+$ ) што резултује додатном ћелијском акумулацијом  $\text{Na}^+$ . Додатно, акумулација масних киселих метаболита кроз липолизу доводи до прогресивног оштећења структуре ћелијске мембране и функције<sup>12</sup>. Размењивач натријум-калцијума ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ) један је од најважнијих ћелијских механизма за уклањање  $\text{Ca}^{2+}$  који уклања један јон калцијума и уводи три јона  $\text{Na}^+$ . Као одговор на висок ниво интраћелијског  $\text{Na}^+$ , делује се у супротном смеру да се одржи хомеостаза натријума али резултује повећањем интрацелуларне акумулације  $\text{Ca}^{2+}$ . Продирање  $\text{Ca}^{2+}$  у ћелију се такође одвија путем директних  $\text{Ca}^{2+}$  канала и кроз ослобађање  $\text{Ca}^{2+}$  из ћелијског саркоплазматског ретикулума у току исхемијске повреде<sup>13</sup>. Прелазак са реверзибилног на иререверзибилно оштећење почиње нерегулисано акумулацијом  $\text{Ca}^{2+}$ , за шта је такође карактеристичан развој тешког дефекта пропусности мембране<sup>14</sup>. Нивои митохондријске матрице  $\text{Ca}^{2+}$  се такође повећавају док унипортер  $\text{Ca}^{2+}$  у митохондријској мембрани делује као канал кроз који екстра-митохондријски интраћелијски  $\text{Ca}^{2+}$  улази у митохондријску матрицу. То доводи до преоптерећења  $\text{Ca}^{2+}$  са губитком електричне потенцијалне разлике дуж мембране а то води ка оштећењу митохондрија<sup>15</sup>. Класична некротична ћелијска смрт настаје отицањем ћелијских органела и последичним екструдирањем ћелијског садржаја у екстраћелијску матрицу због руптуре плазме ћелијске мембране.

У клиничкој пракси право исхемијско оштећење које доводи до некрозе ћелија миокарда (инфаркта) може да се догоди у току нелеченог инфаркта миокарда или тихог инфаркта миокарда. У току елективних коронарних

---

интервенција на пацијентима пери-процедурална микро-емболија, дела атеросклеротичног плака, још је један од случајева где може доћи до некротичне ћелијске смрти. Међутим, у већини случајева исхемијски миокард се допуњава сопственим дотоком крви, терапеутски или спонтаном реваскуларизацијом. Оваква „реперфузија”, разумљиво, спречава даље исхемијско оштећење ћелија, мада може и да иницира серију догађаја унутар ћелије која води ка оштећењу миокарда, а то је „реперфузионо оштећење”.

Поред некротичне ћелијске смрти, постоје још два начина на која може да наступи ћелијска смрт услед исхемијског оштећења: апоптоза и аутофагија.

Апоптоза (грч. *απόπτωση* означава опадање) облик је програмиране ћелијске смрти која се јавља у физиолошким и патолошким процесима у организму. Апоптоза може да буде иницирана ослобађањем цитохрома Ц из оштећене митохондрије или кроз везивање рецептора смрти који трансмитује апоптотични сигнал унутар ћелије. Ћелијска смрт која настаје оваквим механизмом догађа се, углавном, у виду скупљања, кондензације, маргинације хроматина и пупљења плазме мембране<sup>16</sup>. Исхемија такође може да изазове трећи начин одумирања ћелије кроз аутофагију, интраћелијски феномен при којем ћелија вари сопствени садржај. Знање о механизмима овакве ћелијске смрти је још увијек ограничено, али оно подразумева активацију протеолитичког лизозомалног ензима, као одговор на акумулацију лактата и протона у ћелији.

Иако се сматра да један начин ћелијске смрти искључује други, у пракси се јавља значајно преклапање међу њима, тако да индивидуалне ћелије могу да показују карактеристике више од једног механизма истовремено<sup>16</sup>.

---

Реперфузија исхемијског срчаног мишића доприноси превенцији даљег исхемијског оштећења ћелија које су подвргнуте апсолутној исхемији миокарда. Међутим, при изненадној реперфузији ћелије миокарда које су претрпеле различите нивое исхемијског оштећења покрећу серију догађаја унутар ћелије који могу да доведу до даљег оштећења. Овај феномен повреде или смрти ћелија миокарда узрокован наглим поновним успостављањем перфузије у исхемијском миокарду познат је као „летално реперфузионо оштећење”. Оно осликава обим захваћености срчаног мишића инфарктом. Реперфузија миокарда може да доведе и до других клиничких манифестација поред леталног реперфузионог оштећења, то су углавном изненадан инфаркт и реперфузионе аритмије.

Да би дошло до смртоносног реперфузионог оштећења, сама исхемија не сме да проузрокује иреверзибилно оштећење. Из овога се може извући закључак да су исхемијске промене на нивоу ћелија неопходан предуслов за летално реперфузионо оштећење, али не и сам по себи довољан узрок ћелијске смрти<sup>17</sup>. Нажалост, у случају реперфузионе исхемије технички је немогуће проценити манифестације иреверзибилног оштећења у одређеном делу миокарда пре и после реперфузије. Такође је немогуће одредити само анализама напредујућег реперфузионог оштећења миокарда да ли је узрок ћелијске смрти искључиво исхемијског порекла или је реперфузиони<sup>17</sup>. Једини индиректан начин доношења таквог закључка јесте испитивање да ли модификација услова реперфузије може да спречи ћелијску смрт до које би у супротном дошло. Данас је добро познато да модификација услова реперфузије заиста пружа ниво заштите.

---

Ћелијски механизми укључени у реперфузиона оштећења су добро разјашњени током низа година бројних истраживања која су детаљно сагледали Јеллон и Хаусенлоу<sup>18</sup> и Пипер и др.<sup>17</sup>. Механизми реперфузионог оштећења подразумевају: а) нагло интраћелијско преоптерећење калцијумом које доводи до хиперконтрактуре миоцита, б) оксидативни стрес, ц) рапидну рестаурацију физиолошке РН вредности из ацидозног миљеа и д) активације инфламаторних каскада, од којих сви доприносе некрози миокарда индукованом реперфузијом или апоптотичном смрћу.

Срчани миоцити троше огромну количине енергије. Да би се прилагодили потребама, ћелије дозвољавају велику густину митохондрија. Транзициона пора пропустљиваости митохондрија (mPTP) привлачи све више пажње због своје улоге у медијацији реперфузионих оштећења. Унутрашња мембрана митохондрија која је одговорна за одржавање потенцијала митохондријске трансмембране је у нормалним условима непропусна за јоне и друге молекуле. Расипање електричног потенцијала кроз мембрану названо је „транзиција пропусности”, што је процес који се сматра посредованим кроз mPTP. Иако састав компонената протеина остаје непознат, формирање пора ствара неселективан канал између унутрашњих мембрана митохондрија и саркоплазме. Резултат је губитак електрохемијског градијента, ослобађање реактивних врста кисеоника (ROS) и формирање апоптозома. Преоптерећење калцијумом, рапидна нормализација Рн вредности и оксидациони стрес су познати окидачи mPTP. Неспецифични високопропустљиви mPTP доводи до раздвајања оксидативне фосфорилације и последичног АТП пражњења, отицања митохондрија и губитка интегритета ћелије<sup>15,19</sup>. Проапоптотични пут активације

---

ослобађањем цитохрома Ц из унутрашње мембране митохондрија такође доприноси ћелијској смрти. Са централном улогом у реперфузионом оштећењу, инхибиција mPTP се истакла као примарни циљ при спречавању реперфузионог оштећења. У клиничкој пракси неизводљиво је летално реперфузионо оштећење без исхемијског оштећења.

Последично, већина случајева реперфузионог оштећења миокарда би имала различите степене исхемијског оштећења. Неки од класичних случајева исхемијско-реперфузионих оштећења са којима се сусрећемо у лечењу срца подразумевају акутну транзиторну СТ елевацију код пацијената подвргнутим примарној перкутаној интервенцији или тромболизи, а понекад и у кардиохируршким интервенцијама које подразумевају кардиоплегични застој.

Годинама, највећи приоритет у збрињавању акутног МИ је била ресторација снабдевања крвљу. То је довело до брзог развоја напреднијих медицинских и интервентних техника у циљу брзог успостављања перфузије ради смањења исхемијског оштећења. У кардиохируршком окружењу, нагласак је стављен на скраћење времена кардиоплегичног ареста уз унапређивање хируршких техника како би се смањило исхемијско оштећење срца. О овоме су доста извештавали Marry at al.<sup>20</sup> у својим радовима.

---

## 7 ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ КОРОНАРНЕ ИСХЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ

Дуго се трагало за најбољим начином за збрињавање исхемичног срчаног мишића. Основни циљ је био да се повећа перфузија оштећеног миокарда.

До прве половине двадесетог века било је доста неуспелих покушаја индиректне ревакуларизације миокарда<sup>21-25</sup>. Велики број ових процедура је примењиван и имплементиран у стандардну хирургију тог времена а једина која се задржала дуги низ година била је индиректна интрамиокардна ревакуларизација, и то имплантацијом унутрашње грудне артерије<sup>26</sup>. Ова Винеберг-ова метода, била је најпризнатија и са најбољим резултатима крајем шездестих година.

Увођењем селективне ангиографије коронарних артерија 1958. године<sup>27</sup>, коју је др Сонес са Кливленд Клинике имплементирао први пут на дечаку од 26 година, омогућило је хирурзима много лакши и сигурнији приступ лезији коронарне артерије. Селективна ангиографија даје тачну идентификацију места на коме се налази лезија као и подстрек да почне развијање директне хируршке ревакуларизације графтовима.

Коронарна ангиографија је, такође, показала и ефикасност Винеберг-ове операције која је у то време била и најзаступљенија интервенција и која се задржала као таква до почетка седамдесетих година 20. века.

Хируршка ревакуларизација миокарда је почела да се примењује у клиничкој пракси од друге половине двадесетог века<sup>28-30</sup>.

---

Васили И. Колесов био је први хирург који је 25. фебруара 1964 после опсежне студије на псима, урадио прву успешну хируршку реваскуларизацију предње силазне артерије са унутрашњом грудном артеријом. Приступ срцу био је кроз леву торакотомију на куцајућем срцу са коришћењем степлера<sup>31</sup>.

У периоду од 25. фебруара 1964. до 9. маја 1967. године департаман за хирургију, којим је управљао Васили И. Колесов, било је једино место у свету на коме су се изводиле хируршке реваскуларизације миокарда графтовима<sup>32,33</sup>.

Од 1967. године на Кливленд клиници, Рене Фавалоро почиње реваскуларизацију миокарда уз помоћ венских графтова. Користио је вену сафену леве и десне ноге. У почетку основна техника му је била интерпозиција вене изнад и испод плака десне коронарне артерије да би, касније, своју технику унапредио у технику која се и данас користи: аорто-коронарни бајпас<sup>34</sup>. За 18 месеци Фавалоро је оперисао 155 пацијената и показао да хируршка реваскуларизација миокарда, користећи венске графтове уз класичну стернотомiju и стављање пацијента на екстракорпоралну циркулацију, може бити сигурна метода са добрим резултатима.

Требало би напоменути Гаррета(Garrett) и Сабистона(Sabiston) који се воде у чланцима<sup>35,36</sup> да су први хирурзи који су почели да раде са венским графтовима 1962. и 1964. године, али због не придавању значаја и не објављивању радова (објавили су тек 1973. године), историјска слава припала је другоме.

---

Седамдесете године представљају године великог развита директне хируршке реваскуларизације са проширивањем индикација на пацијенте са вишесудовном болешћу, као и нову еру модерне кардиохирургије.

Између седамдесетих и осамдесетих година прошлог века, рађен је велики број проспективних, рандомизираних студија, које су имале за циљ да покажу квалитет и успешност хируршке реваскуларизације миокарда код пацијената са тешком коронарном болешћу<sup>37-42</sup>.

Јусуф и сарадници у својој мета-анализи која је садржала три велике мултицентричне студије, спроведене од 1972. до 1984. године закључио је да хируршко збрињавање пацијената са тросудовном болешћу коронарних артерија, као и са стенозом главног левог коронарног стабла на петогодишњем и десетогодишњем праћењу има велики бенефит као иницијални третман<sup>43</sup>.

Развијањем нових технологија осамдесетих година, почела је примена нових уређаја који су омогућавали хируршку реваскуларизацију миокарда без коришћења пумпе за екстракорпоралну циркулацију. Такви уређаји су омогућавали да се уради операција на куцајућем срцу мање агресивно и са мањим морбидитетом<sup>44-48</sup>.

Коришћењем ових технологија, као и развој технологије деведесетих, почела је нова ера у кардиохирургији, један нови концепт у збрињавању кардиохируршког пацијента, ера “минимално инвазивне хирургије”<sup>21-27</sup>.

Нови концепт минимално инвазивне хирургије је укључивао како кардиоанестезију, хируршку инцизију без кардијалног ареста, тако и постоперативно праћење пацијената. Основни циљ овог концепта био је да



---

редукује хируршку трауму, морбидитет и морталитет, као и да смањи боравак у болници. У исто време, овим концептом, желело се да се квалитет операција задржи на истом нивоу као и код конвенционе хирургије, и да се пацијенти што пре врате на своје редовне активности<sup>27-30,49</sup>.

Недавно, развијањем нових концепата кардиохирургије почиње да се развија и роботик хирургија<sup>35,36,50</sup>. Основни циљ је да се смањи хируршка траума и поспешу прецизност у извођењу хируршких анастомоза у коронарној хирургији<sup>51</sup>.

Ова технологија роботик хирургије се још увек развија, веома је скупа а самим тим омогућена за примену само у великим медицинским центрима. Ово је нови концепт хирургије где хирург није у директном контакту са пацијентом већ у индиректном где преко монитора и командне табле управља ручицама робота који су преко портова повезани са пацијентом. Није примењена за све кардиохируршке индикације већ само код циљаних случајева.

## **8 РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈА МИОКАРДА ПЕРКУТАНОМ КОРОНАРНОМ ИНТЕРВЕНЦИЈОМ**

Немачки кардиолог Андреас Роланд Грунтзиг(A.Gruntzig) је први човек који је урадио балон дилатацију на суженој коронарној артерији као пандам хируршкој коронарној ревакуларизацији<sup>52</sup>. Овом интервенцијом, коју је урадио 1977.године на будном човеку у Цириху, Грунтзиг је започео нову еру у збрињавању коронарне инсуфицијенције.

У почетку, овом интервенцијом, била је збрињавана само једна лезија, један крвни суд. Годинама, интервенција се проширила на два па и више крвних судова.

Прве студије које су пратиле перкутану ангиопластику указивале су да је 23% пацијената оболелих од вишесудовне болести добило ту интервенцију. Тај број се повећао на 53 % у следећим студијама. Тако да је и број захваћених судова перкутаном ангиопластиком порастао са 1.9 на 2.7<sup>53</sup> крвна суда.

Као последица повећања броја перкутаних балон ангиопластика међу пацијентима са вишесудовном болешћу појавиле су се рандомизирани студије које упоређују хируршко збрињавање са перкутаним балон ангиопластикама. Од 1986. до 1992. год. постојало је пет великих мултицентричних рандомизираних студија које упоређују хируршко збрињавање са перкутаном ангиопластиком<sup>54-58</sup>. Упркос свим ограничењима, није постојало сигнификантне разлике у морталитету и инциденци инфаркта миокарда између ова два приступа у лечењу вишесудовне коронарне болести. Међутим, код пацијената третираним перкутаном коронарном ангиопластиком, у периоду од једне до пет година, од 30 % до 60 % пацијената од укупног броја се пријавило на нову ангиопластику или хирургију због ново насталих симптома, рекурентне повреде или поновних ангинозних тегоба. Међу хируршким пацијентима у истом периоду само се од 2% до 13 % обратило за поновну интервенцију<sup>59</sup>.

У циљу да се смање акутне компликације и ране рестенозе са жељом да се поправе резултати перкутане коронарне ангиопластике, рађале су се и нове методе, интервентне технике. Највише публикована и најразвијеније интервентна техника била је имплементација стента у коронарној артерији<sup>60</sup>. Коришћењем стента у коронарној артерији проценат акутних компликација и рестеноза дилатираних сегмената класичном перкутаном ангиопластиком био је сигнификантно редукован. Уз коришћење стента променили су се и ставови о коришћењу антикоагулантних лекова који су замењени антиагрегационим. Све ово као и имплементација стента под великим притиском у јединици времена,

довело је до смањења компликација, као и тренутног побољшања стања пацијента<sup>61-63</sup>.

Од 2002.године развијањем нове врсте стента DES ( drug eluting stent ), дошло је до још већег смањења рестеноза после имплементације стента. Овај стент је обложен (леком) супстанцом која доводи до инхибиције неоинтималне хиперплазије<sup>64,65</sup>.

Развијањем нових врста стентова рађају се и нови проблеми. Наиме, све су чешће бивале тромбозе интракоронарних стентова, па је морало да се промени и стратегија у давању антиагрегационих лекова. Од досадашње једне прешло се на двојну антиагрегациону терапију. Временом и стицањем нових искустава, сви ови проблеми су превазилажени и резултати су бивали све бољи и бољи<sup>66-68</sup>.

Сва ова унапређења и достигнућа у развоју стентова као и велико искуство у перкутаној имплементацији стентова са циљем збрињавања сужења коронарне артерије, указују да је ова метода све мање инвазивна, сигурнија као и да су резултати имплементације стента веома слични са резултатима хирурушког збрињавања коронарне артерије<sup>69</sup>.

Неколико рандомизираних студија је упоређивало перкутану реваскуларизацију стентом (са или без лека обложеним стентом) са хируршким реваскуларизацијом .

Упркос изванредном напретку перкутане реваскуларизације миокарда стентом, и хирургија се годинама све више развијала тако да ове студије показују да пацијенти са дифузном вишесудовном коронарном болешћу још увек имају већи бенефит од хируршке реваскуларизације. Ове предности се односе углавном на мањи број кардиоваскуларних догађаја , као и да је бенефит од хируршке реваскуларизације већи уколико је болест коронарних судова већа. Упоређивањем ова два приступа ,бенефит од хируршке реваскуларизације расте иако је праћење ( follow up ) пацијената дуже<sup>30-35,103,104</sup>.

---

Чак и данас, тежина болести коронарних артерија се може класификовати као лезија главног стабла са једносудовном, двосудовном или тросудовном болести са или без угрожавања предње силазне коронарне артерије<sup>70-73</sup>.

Ова класификација тежине болести коронарних артерија је довођена у питање због њене једноставности, као и да недовољно индентификује интензитет коронарне артеријске болести.

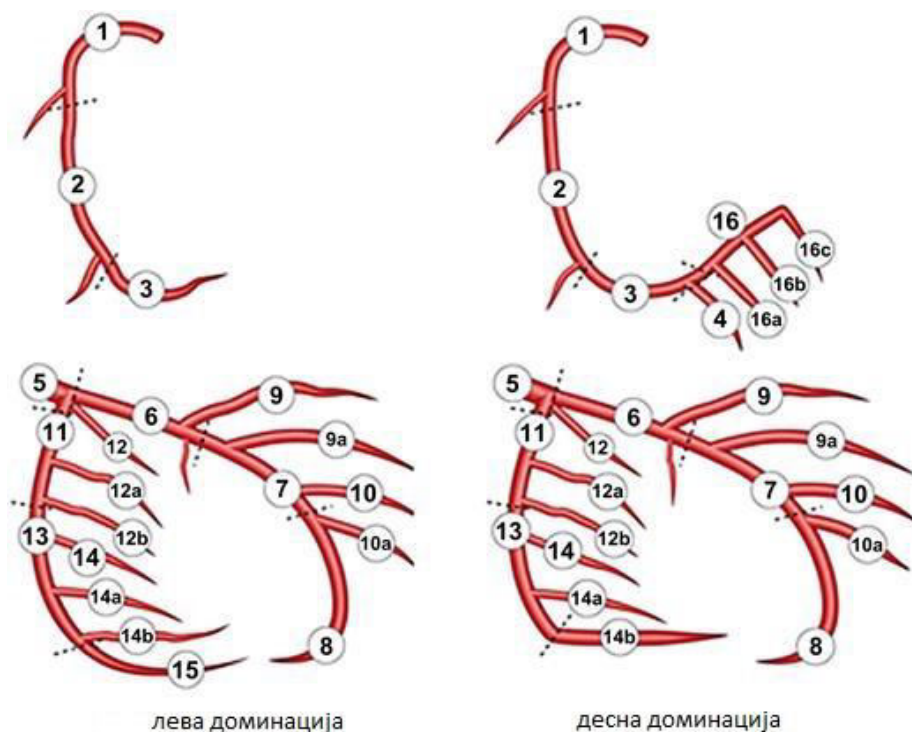
Довођена је у питање и њена могућност да разграничи који пацијенти могу да се третирају хируршким а који перкутаном приступом. У скорије време, направљене су новије класификације које су нам у многоме помогле да разлучимо који пацијенти имају већи бенефит од перкутане коронарне стент ангиопластике а који од хируршке реваскуларизације. Једна од најистакнутијих новијих студија је “Syntax score” студија. Ова студија упоређује перкутане коронарне интервенције код пацијената са вишесудовним променама као и са сужењем левог главног стабла са пацијентима који су хируршки збринути.

Студија је развијена у Холандији од водеће групе стручњака из “Toxcenter”. Скоровање је изведено из већ постојећих класификација, које су укључивале “American Heart Association”, АХА класификацију сегмената коронарног стабла, American College of Cardiology (ACC)/АНА класификациони систем лезија, класификациони систем тоталне оклузије, затим класификациони систем бифуркационих лезија и многих других .

“Syntax” студија као рангирајући алат за класификовње тежине болести коронарних крвних судова је први пут публикована 2005. године<sup>74</sup>.

“Syntax score” је збир поена додељен свакој појединачној лезији идентификованој у коронарном стаблу са више од >50% сужења крвног суда који је дијаметра већег од >1.5мм.

Коронарно стабло је подељено на 16 сегмената по АХА класификацији (слика 1).



Слика 1.

Сваки сегмент добија оцену 1 или 2 у зависности од присуства болести а овај скор се затим увећава за вредност од 3.5 ако је укључена и предња силазна артерија, увећава за 5 ако је у питању болест левог главног стабла, као и за 0.5 ако су укључене мале гране. Гране које су дијаметра мањег од 1.5мм се искључују из скоровања без обзира на величину њиховог оштећења.

У студији се, такође, не узима у разматрање проценат стенозе већ се скорују све стенозе од 50%-99% као и оклузије.

“Syntax score” је базиран на квалитативној и квантитативној карактеризацији, уз помоћ којег се може одредити комплексност болести коронарних артерија.

---

Рангирају се 12 анатомских варијабли које су уско повезане са атеросклеротском болешћу која компромитује коронарне крвне судове и свака варијабла има своју тежину и нумеричку вредност.

Када је “Syntax score” низак (вредности од 0 – 22), сматра се да највећи бенефит пацијент има са перкутаном миокардном реваскуларизацијом.

“Syntax score” средњи (вредности између 23 – 32 ) тенденција је према хируршком збрињавању, а поготову је већи бенефит после једне године.

“Syntax score” висок (вредности преко 33) апсолутна је индикација за хирургијом.

## **9 УПОРЕДНА АНАЛИЗА ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА У ОДНОСУ НА ПЕРКУТАНУ ИНТЕРВЕНЦИЈУ**

Постоји велики број студија који се бави овом проблематиком . Да би се могло лакше рашчланити и поделити ове студије по групама, направљене су три главне групе:

- Изолована перкутана коронарна интервенција (PCI) у односу на хируршку реваскуларизацију миокарда (CABG).
- Перкутана коронарна интервенција (PCI) са стентом у односу на хируршку реваскуларизацију миокарда (CABG).
- Перкутана коронарна интервенција са леком обложеним стентом у односу на хируршку реваскуларизацију миокарда (CABG)

Свака од ових група даје своје подгрупе у којима се налази велики број студија на којима се последњих година много радило.

## **9.1 СТУДИЈЕ КОЈЕ УПОРЕЂУЈУ ИЗОЛОВАНИ PCI И ХИРУРШКУ РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈУ МИОКАРДА (CABG)**

Постоји девет публикованих рандомизираних студија које упоређују PCI и CABG код ангинозних пацијената. Ниједна од њих није превелика али две се издвајају по броју. Прва је BARI са укупно 1829 пацијената и CABRI са 1054. Остале студије су мањег обима и то EAST са 392 пацијента, GABI са 359 , Toulouse study са 152 пацијента, MASS са 142, Lausanne студија са 134, ERACI са 127 пацијената. RITA студија је била несвакидашња, са 1011 пацијената али са великим бројем пацијената који су имали једносудовну болест.

Мада су се студије међусобом мало разликовале по дизајну и по одабиру пацијената, резултати су увек остајали готово исти. Крајња тачка свих студија је упоређивање морталитета и инфаркта миокарда кроз обе групе.

BARI студија (The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) јесте петогодишња студија која је обухватила пацијенте са вишесудовном коронарном болешћу. Упоређивани су пацијенти који су прошли перкутану транслуминалну коронарну ангиопластику (PTCA) -914 пацијената са пацијентима који су збринуте хируршким путем (915 пацијената).

Интрахоспитално морталитет у CABG групи био је 1.3% док је у групи PTCA износио 1.1%. Што се појављивање Q-таласа инфаркта миокарда тиче, у групи CABG код 4.6% био је присутан а у другој групи свега 2.1%. Мождани удар износио је 0.8% у групи CABG док је у групи PTCA био 0.2%.

---

Петогодишња стопа преживљавања у групи CABG била је 89.3% док је у групи PTCA износила 86.3%

BARI студија показује велику различитост у реинтервенцијама између ове две групе.

У групи CABG стопа петогодишње реинтервенције била је 8% док је у групи са PTCA та стопа знатно већа 54%. Осим тога, у овој студији 19 % пацијената који су прошли PTCA, имали су потребу за више од једне реваскуларизационе процедуре док је тај случај у групи CABG био знатно мањи 3 %. Од укупног броја пацијената из групе PTCA 31% је на крају морало да добије хируршку реваскуларизацију миокарда<sup>75</sup>.

CABRI–(Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation) јесте студија која се бави истраживањем коронарне ангиопластике и њеног односа са бајпас реваскуларизацијом. То је мултинационална, мултицентрична рандомизирана студија. Ова студија упоређује ова два приступа збрињавања коронарне болести код пацијента са симптоматичном вишесудовном коронарном болешћу.

Укупно је у студији било 1054 пацијента, 820 мушкараца и 234 жена. Пацијенти су обједињени из 26 Европских кардио центара. Просек година је био 60. Од укупног броја пацијената, 513 је било рандомизираних из групе CABG док је 541 било у групи PTCA.

После једногодишњег истраживања, стопа морталитета из групе CABG износила је 2.7% а из групе PTCA 3.9%.



---

Пацијенти у групи РТСА су сигнификантно захтевали већи број реинтервенција. Само 66.4% из групе РТСА је навршило прву годину са једном реваскуларизационом процедуром док је у поређењу са групом САВГ тај проценат био већи 93.5%<sup>76</sup>.

У групи РТСА пацијенти су сигнификантно више узимали лекове а и степен клинички сигнификантне ангине је био више заступљен у овој групи. Повезаност са количином узимања лекова и ангином била је код оба пола, али је сигнификантно било више код жена .

РИТА – (The Randomised Intervention Treatment of Angina) рандомизирани интервентни третман ангине је проспективна рандомизирана студија са задатком да упореди краткорочан и дугорочан ефекат перкутане транслуминалне коронарне интервенције(РТСА) и хируршко бајпасирање коронарне артерије(САВГ). У студији су учествовали пацијенти из четрнаест центара код којих је урађена коронарна ангиографија. Код свих пацијената код којих је пронађена коронарна болест и код којих је конзилијум од кардиолога и кардиохирурга био сагласан да њихово збрињавање може да се уради подједнако или једном или другом методом били су убачени у студију.

У студији је укупно било 1011 пацијената. Први извештај је био после две и по године. Од укупног броја пацијента 45% је имало једносудовну болест а 55 % вишесудовну.

Основни циљ студије је истраживање комбинације морталитет и инфаркт миокарда, који је после 6,5 година, у групи РТСА био 17% пацијената а у групи САВГ 16%. Није било сигнификантности по броју умрлих, 39 у групи РТСА а у

---

групи CABG 45. Ризик од смрти и инфаркта миокарда, био је пет пута већи у првој години него у наредне четири.

У групи PTCA 26% је морало да иде на поновну реваскуларизацију док је у групи CABG тај проценат износио 19. Просечно стопа реинтервенције у групи PTCA је износила 4% годишње а у групи CABG 2% годишње<sup>77</sup>.

EAST студија – (The Emory Angioplasty versus Surgery Trial) је рандомизирана студија из једног центра која упоређује перкутану транслуминалну коронарну ангиопластику (PTCA) са хируруршком реваскуларизацијом (CABG). У студији је било 392 пацијента и то 198 у групи PTCA и 194 у групи CABG. Сви пацијенти су били са вишесудовном коронарном болешћу. Основно начело студије је било праћење морталитета инфаркта миокарда и великог исхемијског дефекта у три године. Није постојала разлика по групама, једино што је стопа поновне реваскуларизације била мало већа у групи PTCA.

Осмогодишње преживљавање у групи PTCA било је 79.3% , а у групи CABG 82.7%. У студији се показало да пацијенти са проксималном стенозом предње силазне гране коронарне артерије, као и дијабетичари имају боље резултате са хируруршком реваскуларизацијом, мада статистички није показало значајност<sup>78</sup>.

GABI студија – (Germany Angioplasty vs Bypass Investigation) је Немачка студија која упоређује две групе пацијената PTCA и CABG у десетогодишњем периоду. Укупно од 8981 пацијента само 307 је ушло у студију. У групи CABG су била 152 пацијента а у групи PTCA 155. Најзаступљенија грана која се

---

реваскуларизовала у обе групе, била је предња силазна грана а одмах за њом и циркумфлексна грана. У групи CABG 2,2 крвна суда по пацијенту су била реваскуларизована док је тај број у групи PTCA износио 1,9.

У десетогодишњем периоду студија је показала да стопа mortalитета у обе групе је слична, 35 пацијената је умрло у групи CABG а у групи PTCA 41.

Исто тако из студије се може видети да проценат поновне реваскуларизације у групи PTCA је већи у односу на групу CABG<sup>79</sup>.

Toulouse студија је Француска рандомизирана студија која упоређује две групе пацијената PTCA и CABG са вишесудовном коронарном болешћу. Трајала је 2,8 година и имала је укупно 152 пацијента. По 76 пацијената по групи.

Просечна старосна доб пацијената је била 67 година. Ангину 3 и 4 групе је имало 52.5%, нестабилну ангину 10 % а тросудовну болест 29 %.

По групама није било значајне статистичке сигнификантности у mortalитету. У групи CABG је умрло 7 а у групи PTCA 5 пацијената. Стопа поновне реваскуларизације у групи PTCA је била знатно већа после треће године и износила је 9.2% а у групи CABG 1.32%

MASS студија – (The Medicine, Angioplasty or Surgery Study) је проспективна, рандомизирана студија једног центра која упоређује пацијенте са стенозом предње силазне гране лечене медикаментозно, ангиопластиком или хирургијом.

У студији је било 214 пацијената, са стабилном ангином, добром коморном фракцијом и проксималном стенозом силазне гране леве коронарне

---

артерије. У групи CABG било је 70 пацијената, група PTCA бројала је 72 а медикаментозно су третирана 72 пацијента.

На трогодишњем праћењу установљено је да у групи CABG стопа поновне ревакуларизације износила је 3%, у групи PTCA та стопа је била знатно већа 24%, док је у трећој медикаментозној групи износила 12%. Стопа морталитета у све три групе је била готово иста<sup>80</sup>.

ERACI студија- (Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease) јесте рандомизирана аргентинска студија која је имала за циљ да упореди две групе пацијената PTCA и CABG са вишесудовном коронарном болешћу. Студија је укључивала 127 пацијената са клиничком индикацијом за ревакуларизацијом миокарда, а рандомизирано подељена на групу PTCA од 63 пацијената и групу CABG од 64 пацијената. Праћења су била на 1, 3 и 5 година.

Развој комбинованих кардијалних догађаја ( Q –талас инфаркт миокарда, смрти, поновне ангине и потреба за поновном ревакуларизацијом ) био је сигнификантно већи у групи PTCA 77% а у другој групи 47%. Није било разлике у морталитету по групама. Морталитет је био и у једној и у другој групи 7.8%. Процент јављања поновне ангине био је 79% код PTCA а код CABG 57%. Велика је разлика била и у потреби за поновном ревакуларизацијом. У групи PTCA 37% је на трогодишњем нивоу имало потребу за поновном ревакуларизацијом док је у групи CABG то био случај само у 6.3% пацијената<sup>81</sup>.

---

Lausanne студија је студија из Швајцарске која је трајала три године, формирана 1994, да би се упоредиле две групе пацијената са једносудовном коронарном болешћу, РТСА и САВГ.

У студији су укупно била 134 пацијента, у групи РТСА 68, а у САВГ групи 66. Више је било мушкараца 80% док је просечна старост пацијената износила 56 година. Стопа поновне реваскуларизације у групи РТСА је била знатно већа 11.8% а у другој групи тек 1.5%. Инфаркт миокарда и остала комбинована срчана дешавања у РТСА групи су износила 8.8% а у групи САВГ 3%. Морталитет је био исти и у једној и у другој групи.

## **9.2 СТУДИЈЕ КОЈЕ СУ ФОРМИРАНЕ ДА БИ СЕ УПОРЕДИЛЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ СА СТЕНТОМ И ХИРУРШКА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈА МИОКАРДА**

Претходне мета-анализе публикованих рандомизираних студија која се базирају на упоређевању перкутане транслуминалне коронарне ангиопластике и хируршке реваскуларизације миокарда показале су да је проценат кардиолошког дешавања (инфаркт миокарда, поновна ангина, мождани удар ) већи у групи РТСА. Исто тако, видело се и да је стопа реинтервенције била доста већа у тој групи. Мора се напоменути да су вићина ових студија имале већи проценат једносудовне коронарне болести и да је стављање стента било лимитирано.

---

Данас имамо пет великих студија које су публиковане и које се односе на упоређивању перкутане коронарне ангиопластике са стентом и хируршке реваскуларизације. То су ARTS, SOS, ERACI-2, MASS-2, и AWESOME студија.

Између 1985. и 2000. године укупно 3051 пацијент је укључен у ове студије из 113 различитих центара. Од укупног броја 1518 пацијената је збринуто са стентом а 1533 пацијента хируршким путем.

ARTS студија – (The Final Analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study) је дугогодишња (петогодишња) компаративна студија пацијената са вишесудовном коронарном болешћу збринутих перкутаном транслуминалном ангиопластиком са стентом или хируршким путем.

Студија је укупно бројала 1206 пацијената, у групи PCI са стентом је било 600 а у групи CABG 606 пацијената. Главни циљ је био праћење на једногодишњем и петогодишњем периоду главна негативна кардиолошка збивања (инфаркт миокарда, морталитет, поновна реваскуларизација и мождани удар)<sup>82</sup>.

После пет година однос у стопи морталитета је био 8% према 7.6% у корист PCI са стентом. Укупна кардиолошка збивања у обе групе су била готово изједначена 18.2% у стент групи а у CABG групи 14.9%. Једино што је било изузетно сигнификатно је стопа поновне реваскуларизације на петогодишњем нивоу и износи за стент групу 30.3% а у групи CABG стопа је 8.8%.

У обе групе морталитет је био углавном исти. Не постоји сигнификатна разлика у степену инфаркта миокарда као ни можданог удара. Једина сигнификантност је у комбинованом посматрању свих негативних

---

кардиолошких збивања (MACE) која је већа у стент групи и која доводи до поновне реваскуларизације.

SOS студија – (The Stent or Surgery trial) јесте студија која је обухватала 53 центра широм Европе и Канаде и упоређивала однос збрињавања пацијената са вишесудовном коронарном болешћу са стентом и хируршком реваскуларизацијом миокарда.

Од укупно 988 пацијената 500 је било у групи CABG а 488 добило је PCI са стентом.

После двогодишње анализе у групи са стентом 21% пацијената је морало да иде на поновну реваскуларизацију а у групи без стента тек 6%. Инциденца смрти или инфаркта миокарда била је подједнака у обе групе и 9% у групи са стентом а 10% у групи CABG<sup>83</sup>.

Ова студија је показала да у односу на претходне студије, коришћење стента у односу на изоловану перкутану транслуминалну коронарну ангиопластику смањује проценат поновне реваскуларизације.

ERACI II студија – (Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease II) јесте петогодишња рандомизирана студија из Аргентине која упоређује пацијенте са вишесудовном коронарном болешћу који су збринути или стентом или хируршки.

У студији је обухваћено укупно 450 пацијената. 225 је било у једној (стент групи) а исто толико и у другој групи. Само пацијенти са вишесудовним коронарним променама су улазили у студију. Сви пацијенти су посматрани

---

после 30 дана, 1,3 и 5 година. Основна праћења су се односила на MACE (комбинована негативна кардиолошка збивања) која су подразумевала инфаркт миокарда, мождани удар, смрт и стопа поновне реваскуларизације.

У првих 30 дана стопа нежељених збивања је била већа у групи са CABG него са стентом и 3.6% према 12.3%. На једногодишњем периоду праћења , проценат нежељених збивања је и даље у корист CABG групе 7.6 % према 2.6%.

У петогодишњем праћењу пацијената тај однос се променио и показује већу стопу нежељених кардиолошких збивања у грпи са стентом и то од 34.7% док је тај проценат у CABG групи 23.6%. Поред овога , стопа морталитета је већа у групи CABG која износи 11.6% док је у групи са стентом свега 7.1%.

ERACI II студија је прва студија која је са својим резултатима довела у питање хируршку реваскуларизацију миокарда у односу на перкутану транслуминалну коронарну ангиопластику са стентом.

MASS II студија – (The Medicine, Angioplasty or Surgery Study) је компаративна десетогодишња студија праћења пацијената кроз групу са стентом и без стента, тј. конвенционалне хируршке реваскуларизације и медикаментозну групу, где су сви пацијенти са вишесудовном коронарном болешћу, стабилном ангином и добром ејекционом фракцијом леве коморе.

Основни циљ студије је био праћење пацијената кроз морталитет, инфаркта миокарда, рефрактарне ангине и потребе за поновном реваскуларизацијом.



---

Студија је изведена у једној установи са укупно 611 пацијената. Пацијенти су подељени у три групе. Прва група CABG имала је 203 пацијената, друга са стентом 205 а трећа третирана само медикаментима 203 пацијената.

Десетогодишње преживљавање у групи CABG било је 74.9%. У групи пацијената са стентом стопа преживљавања је износила 75.1% док је у последњој медикаментозној групи стопа била 69%.

Десетогодишња стопа миокардног инфаркта по групама је била следећа: CABG група 10.3%, група са стентом 13.3% док је трећа медикаментозна група имала 20.7% пацијената са стопом инфаркта миокарда<sup>84</sup>.

Десетогодишња стопа потребе за додатном реваскуларизацијом је најмање заступљена у групи са CABG 7.4 %, група са стентом је имала 41.9% пацијената са потребоом за додатну реваскуларизацију док је трећа група имала нешто мању стопу 39.4%.

У закључку ове студије стоји да је хируршка реваскуларизација испред обе групе и да је потреба за додатном реваскуларизацијом много већа код групе са стентом и групе третиране само медикаментозно. Студија је такође показала да све три групе имају приближан морталитет.

AWESOME студија – ( Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation ) је рандомизирана студија пацијената са перкутаном транслуминалном коронарном ангиопластиком наспрам пацијената код којих је већ била бајпас хирургија али са рефрактарном срчаном исхемијом (веома тешког степена пацијенти). Студија је била проспективна.

У периоду од 1995. до 2000.године у 16 центара је направљен скрининг међу 2431 пацијента који су имали рефракторну срчану исхемију и најмање један од пет фактора ризика. Од укупно рандомизираних 454 пацијента који су испуњавали критеријум од којих је 142 пацијента већ имало првобитну САВГ. У регистру пацијената од 1650, 719 је имало претходну САВГ. Од изабраних 327 регистрованих пацијената 119 је имало претходну САВГ.

Преживљавање кроз ове три групе је праћено Карпан-Мејер кривама и забележено у тесту<sup>85</sup>.

Трогодишње преживљавање у групи САВГ је било 73% а у групи са РСИ 76%.

Студија је показала да је перкутана коронарна интервенција приступачнија пацијентима са првобитном хирурушком реваскуларизацијом него поновна хируршка реваскуларизација.

### **9.3 СТУДИЈЕ КОЈЕ УПОРЕЂУЈУ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ СА ЛЕКОМ ОБЛОЖЕНИМ СТЕНТОМ И ХИРУРШКИ ЗБРИНУТЕ ПАЦИЈЕНТЕ**

Главни циљ ових студија је био да упореди пацијенте код којих је имплантиран стент са леком (drug-eluting stent DES) са пацијентима који су збринуте класичним хируршким путем.

Постоје четири велике проспективне студије које су истраживале ову тематику. То су **The SYNTAX trial ( Percutaneous Coronary Intervention versus**

---

**Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery disease**), са једногодишњим<sup>86</sup> и двогодишњим резултатима<sup>87</sup>. **CARDIA Trial (Coronary Artery Revascularization in Diabetes)**<sup>88</sup>, **The ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study)**<sup>89</sup> и **ERACI III trial (Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty with Stenting Versus Coronary Bypass Surgery in Patients with Multiple Vessel Disease)**<sup>90</sup>.

Прве две студије SYNTAX и CARDIA су биле рандомизиране, контролне студије док друге две ARTS II и ERACI III су проспективне не рандомизиране контролне студије.

Укупно у све четири студије је било обухваћено 3895 пацијената. Леком обложен стент DES је примило 1914 а хируршки збринути 1981 пацијент. Време праћења је било од једне до три године. Од укупног броја пацијената који су добили DES, 42% су били дијабетичари, док је у групи CABG та стопа била приближно иста и износила је 44%. У три студије (SYNTAX, ERACI III и ARTS II), просечна старост пацијената у групи са DES-ом износила је 63-65 година а у групи CABG 61-65 година. У групи DES је било 70% мушкараца док у другој групи тај број је износи 68%. У обе групе је исти број пацијената презентован као акутни коронарни синдром 34%.

Морталитет у обе групе је био врло сличан . У групи са DES-ом износио је 4.9% а у групи CABG 5.0%. Инфаркт миокарда је примећен код 5.2% код пацијената са стентом а у групи без стента 4.4%. Мождани удар је нотиран код 1.9% пацијената са DES стентом док је у групи CABG износио 2.7%. Што се тиче главних нежељених догађаја МАССЕ, ризик од њих је био знатно већи у групи са стентом 21.1% према 16.3%.

Анализирајући све ове студије, може се закључити да пацијенти са вишесудовном коронарном болешћу код којих је уграђен DES стент у поређењу са пацијентима који су хируршки збринуте имају готово исту стопу морталитета, проценат јављања можданог удара као и развијање постпроцедуралног инфаркта миокарда. Једина разлика је у проценту јављања МАССЕ-а.

## II ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Први циљ истраживања је да се утврди да ли претходна перкутана интервенција утиче на морталитет одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

2. Други циљ истраживања је да се утврди да ли претходна перкутана интервенција утиче на морбидитет одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

3. Трећи циљ истраживања је да се утврди да ли врста стента код претходне перкутане интервенције утиче на исход одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

4. Четврти циљ је да се утврди да ли место стентирања утиче на исход одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

### **III РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ**

#### **1 НУЛТА ХИПОТЕЗА**

Претходна перкутана коронарна интервенција не утиче на морталитет одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

#### **2 НУЛТА ХИПОТЕЗА**

Претходна перкутана коронарна интервенција не утиче на морбидитет одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

#### **3 НУЛТА ХИПОТЕЗА**

Број крвних судова обухваћен претходном перкутаном коронарном интервенцијом не утиче на исход одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

#### **4 НУЛТА ХИПОТЕЗА**

Врсте стентова коришћених код претходне перкутане коронарне интервенције не утичу на исход одложене хируршке реваскуларизације миокарда.

## **IV МЕТОДОЛОГИЈА РАДА И ПЛАН РАДА**

### **1 ВРСТА СТУДИЈЕ**

Истраживање је ретроспективна клиничка опсервациона студија случај – контрола која је спроведена на Институту за кардиоваскуларне болести Војводине.

Случај – пацијенти који су оперисани одложеном хируршком реваскуларизацијом миокарда после претходне перкутане коронарне интервенције са стентом .

Контрола – пацијенти који су иницијално оперисани хируршком реваскуларизацијом миокарда без стента.

### **2 ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ**

Студија обухвата популацију свих пацијената који задовољавају укључујуће а немају искључујуће критеријуме. Укључујући критеријуми су: особе оба пола, одрасли (животне доби 19 година и старији), код којих је урађена хируршка реваскуларизација миокарда на Клиници за кардиоваскуларну хирургију, Института за КВБ Војводине у периоду од 1. јануара 2011. године до 31. децембра 2012. године. Искључујући критеријуму

су: деца и адолесценти (18 година и млађи), пацијенти код којих је урађена у истој хоспитализацији и перкутана коронарна интервенција и хируршка реваскуларизација миокарда, као и испитаници са дијабетес мелитусом којима није уграђен стент обложен леком DES, с обзиром на познату чињеницу о повољнијем ефекту овог типа стента у овој субпопулацији. Студија је спроведена уз одобрење Етичког и Научног комитета Института за кардиоваскуларне болести Војводине.

### **3 УЗОРКОВАЊЕ**

Пацијенти којима је урађена хируршка реваскуларизација у периоду од 1. јануара 2011. године до 31. децембра 2012. на Клиници за кардиоваскуларну хирургију биће подељени у две групе.

Прву групу ће чинити пацијенти којима је првобитно урађена PCI са стентом, а у другој хоспитализацији збринути хируршком реваскуларизацијом миокарда. Ову групу чине укупно 94 пацијента. Другу групу ће чинити пацијенти којима је иницијално урађена хируршка реваскуларизација миокарда без првобитне PCI са стентом (812 пацијената).



---

## **4 ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ У СТУДИЈИ**

### **4.1 НЕЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ**

Независне варијабле су везане за стентове: број стентова, врста стента, број захваћених крвних судова, место отварања стенозе.

### **4.2 ЗБУЊУЈУЋЕ ВАРИЈАБЛЕ**

Преоперативне варијабле од значаја су и година старости, пол, пушачки стаж, дијабетес, бубрежна инсуфицијенција (ниво серум креатинина  $\geq 176\mu\text{mol/L}$ ), хипертензија, хиперлипидемија, гојазност ( $\text{BMI} > 30$ ), периферна васкуларна болест, цереброваскуларна болест, ејекциона фракција леве коморе (EF), време од настанка инфаркта миокарда (MI), NYHA класификација, конгестивна срчана слабост, нестабилна ангина, кардиогени шок, број болесних крвних судова (тросудовна болест, болест главног стабла или једносудовна болест, двосудовна болест), преоперативни медикаменти који се користе ( $\beta$ -блокатори, нитрати, антиагрегациона терапија, статини, ACE инхибитори) и претходна перкутана коронарна интервенција.

### **4.3 ЗАВИСНЕ ВАРИЈАБЛЕ**

Интраоперативне зависне варијабле од интереса су број графтова, број дисталних анастомоза, време клемовања аорте (кардиакарест) и тотално време пумпе за екстракорпоралну циркулацију.

Постоперативне варијабле од интереса су периоперативни инфаркт миокарда, дужина механичке вентилације, потпора интраортном балон

пумпом, суправентрикуларне екстрасистоле SVES, вентрикуларне екстрасистоле VES, бубрежна слабост (дијализа), мождани удар, ревизије због крварења, трајање боравка у јединици интензивног лечења , трајање болничког боравка и кардиопулмонална реанимација.

Посебно се анализира морталитет због врло мале стопе.

## V СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

У дисертацији су коришћене мере дескриптивне статистике: аритметичка средина, стандардна девијација, медијана, кватили, фреквенце и проценти. За поређење средњих вредности варијабли коришћен је Т тест за независне узорке и Ман-Витни-јев тест. Повезаност категоријских варијабли је испитивана помоћу Хи-квадрат теста за табеле контингенције. Одређивање утицаја променљивих на исход лечења вршено је помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије. Да ли нека од непрекидних варијабли може да укаже на неповољан исход лечења, испитивано је помоћу ROC кривих.

## **VI РЕЗУЛТАТИ**

### **1 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПРЕМА ОСНОВНИМ ОБЕЛЕЖЈИМА**

#### **1.1 УКУПАН БРОЈ ПАЦИЈЕНАТА**

У студији је испитивано укупно 906 пацијената који су оперисани на Институту за кардиоваскуларне болести Војводине у периоду од 01.01.2011. до 31.12.2012. године. Група у којој је рађена перкутана коронарна интервенција са стентом да би после, у другој хоспитализацији, урађена хируршка реваскуларизација миокарда, бројала је 94 пацијента. Контролна група у којој је рађена само хируршка реваскуларизација миокарда имала је 814 пацијената (графикон 1).



*Графикон 1. Број пацијената по групама*

## 1.2 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПО ПОЛУ

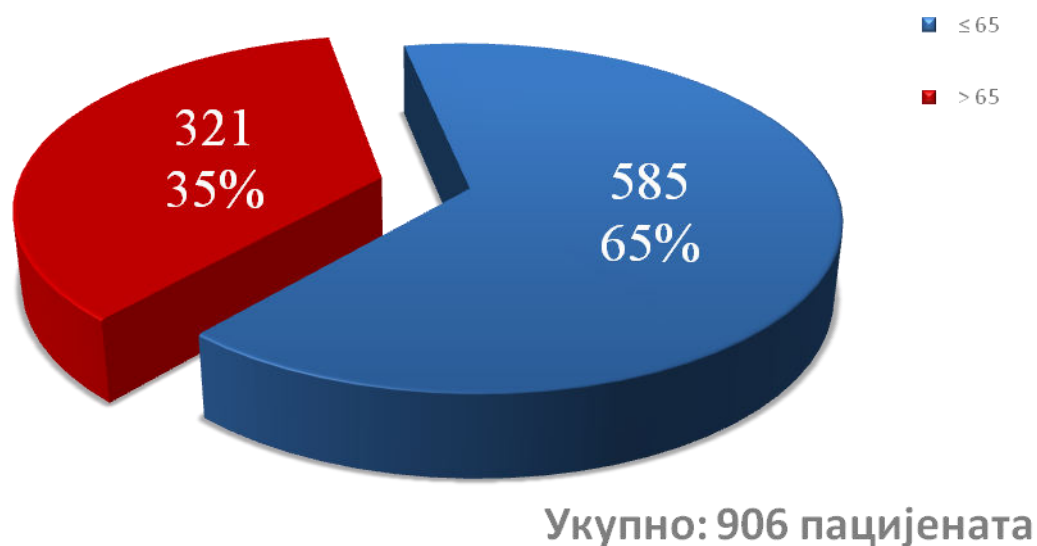
Од укупног броја пацијената већи број је био мушког пола. Број пацијената мушког пола износио је 649 или 72 %, док је број пацијената женског пола износио 257 или 28% (графикон 2) .



*Графикон 2. Полна структура пацијената у студији*

### **1.3 СТАРОСНА СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА**

Просечна старост испитаних пацијената била је  $62.1 \pm 8.5$  година у опсегу од 32 до 82 године. До 65 година било је укупно 585 пацијената или 65%, а 321 пацијент је имао више од 65 година (графикон 3).

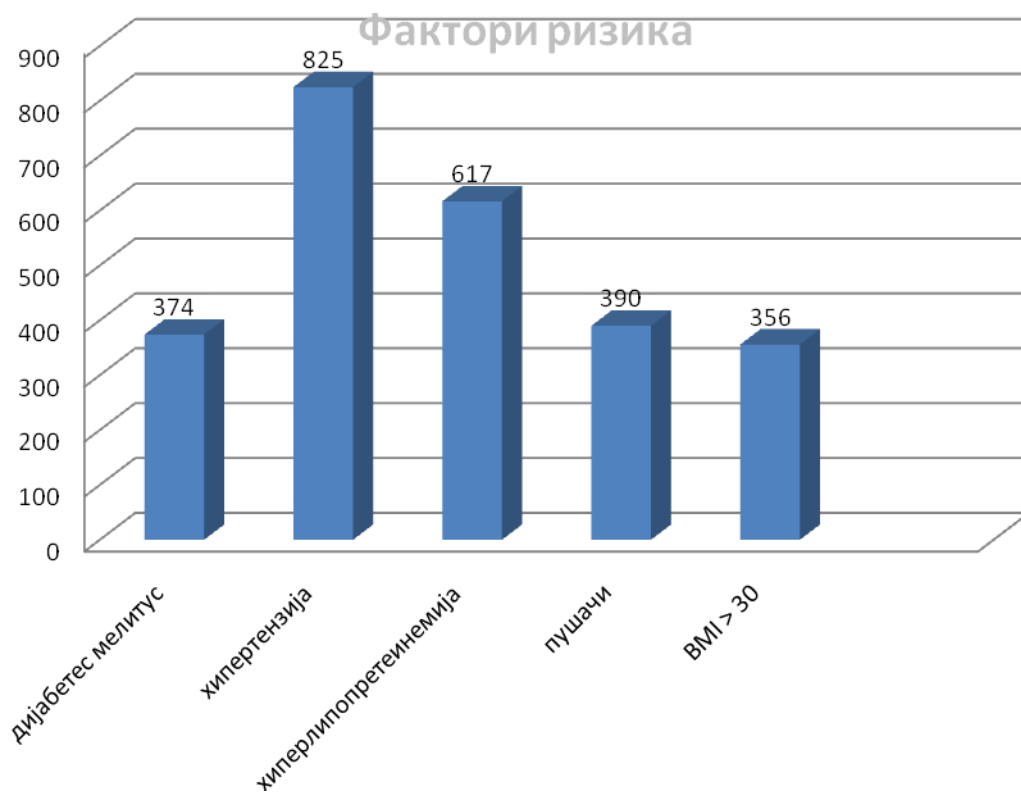


*Графикон 3. Укупан број пацијената старији од 65 година*

#### **1.4 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ФАКТОРЕ РИЗИКА**

У студији је праћено неколико фактора ризика који доводе да развоја исхемијске коронарне болести. Најзначајнији фактори који су праћени били су: дијабетес мелитус, хипертензија, хиперлипотеинемија, пушење као и гојазност. Од укупног броја пацијената 374 је имало шећерну болест, 825 пацијената је имало хипертензију, 617 хиперлипотеинемију, 390 пацијената

имало је дугогодишњи пушачки стаж док је 356 пацијената било гојазно са ВМТ преко 30 (графикон 4).



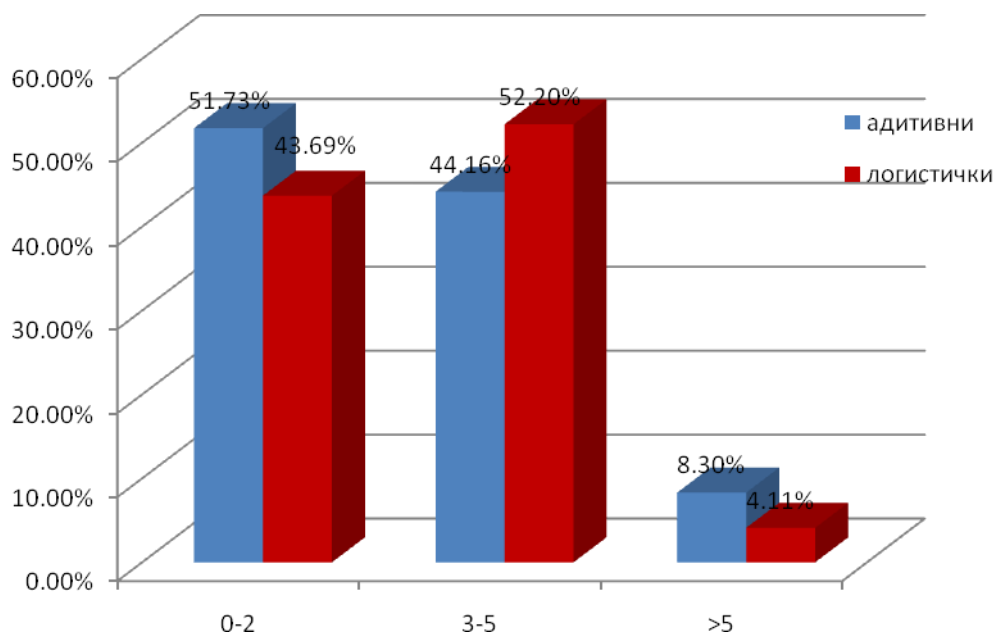
*Графикон 4. Структура пацијената у односу на факторе ризика за настанак коронарне исхемијске болести*



## 1.5 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ОЧЕКИВАНИ ОПЕРАТИВНИ РИЗИК У ГРУПИ САВГ

Сви пацијенти који су оперисани на Институту за кардиоваскуларне болести Војводине скоровани су према систему EuroScore-а и то као адитивни и логистички EuroScore. Просечна вредност адитивног EuroScore-а у групи без претходне PCI износи 2.57 . Најнижа вредност је била 0, а највиша вредност EuroScore-а 14. Сви пацијенти из ове групе су класификовани у три подгрупе у зависности од тежине оперативног ризика. Прва група код које је ниво оперативног ризика најнижи (0-2) садржи највећи број пацијената 51.73%. У другој групи са средњим нивоом очекиваног оперативног ризика (3-5) било је 44.16% пацијената од укупног броја. Док трећа група која је уједно и група са највећим оперативним ризиком (>5) имала је најмањи број пацијената 8.30% (графикон 5).

Просечна вредност логистичког EuroScore-а у групи без претходне PCI износила је 2.94. Најнижа вредност је била 0.49, а највиша 31.2. Гледано по класификованим групама, у првој групи где је ниво очекиваног оперативног ризика најнижи (0–2) било је 43.69 % пацијената. Највећи број пацијената је у другој групи (3–5) и то 52.20%. Док се у групи са највећим оперативним ризиком, скором > 5 налази најмање пацијената 4.11% (графикон 5).



*Графикон 5. Структура пацијената у односу на ниво очекиваног оперативног ризика у групи без претходног PCI*

## **1.6 ПОЛНА СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ГРУПИ САВГ**

У групи без претходне перкутане коронарне интервенције, од укупног броја пацијената 582, мушког пола је било 71.7%, а 230 пацијената су биле жене или 28.3 % ( графикон 6 ).



*Графикон 6. Полна структура пацијента у групи без PCI*

### **1.7 СТАРОСНА СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ГРУПИ САВГ**

У групи пацијената у којима није било претходне PCI интервенције просечна старост је била  $62.1 \pm 8.36$  година. Најмлађи пацијент је имао 32, а најстарији 82 године. До 65 година је било 527 или 64.9% пацијената, а старијих од 65 година било је 285 или 35.1% пацијената (графикон 7).

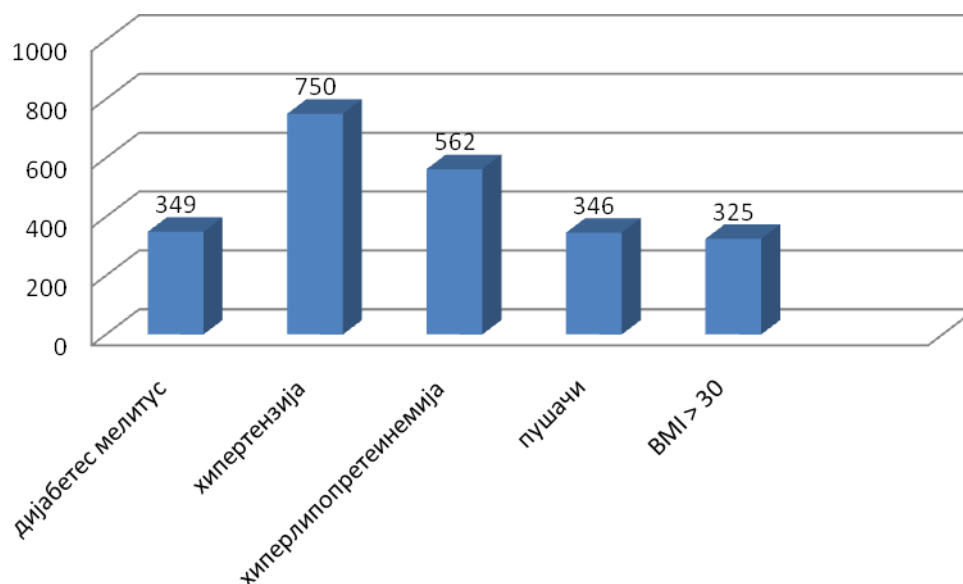


*Графикон 7. Старосна структура пацијената у групи CABG*

## **1.8 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ФАКТОРЕ РИЗИКА ИЗ ГРУПЕ CABG**

У групи без претходне перкутане коронарне интервенције праћено је пет најбитнијих фактора ризика који су повезани са развојем коронарне исхемијске болести. Дијабетес мелитус, као један од најбитнијих фактора, био је присутан код 349 пацијената. Висок притисак је имало 750 пацијената. Хиперлипотеинемична је била заступљена код 562 пацијента. 346 пацијената

је имало пушачки стаж, док је 325 пацијената било гојазно са ВМІ преко 30 (графикон 8).

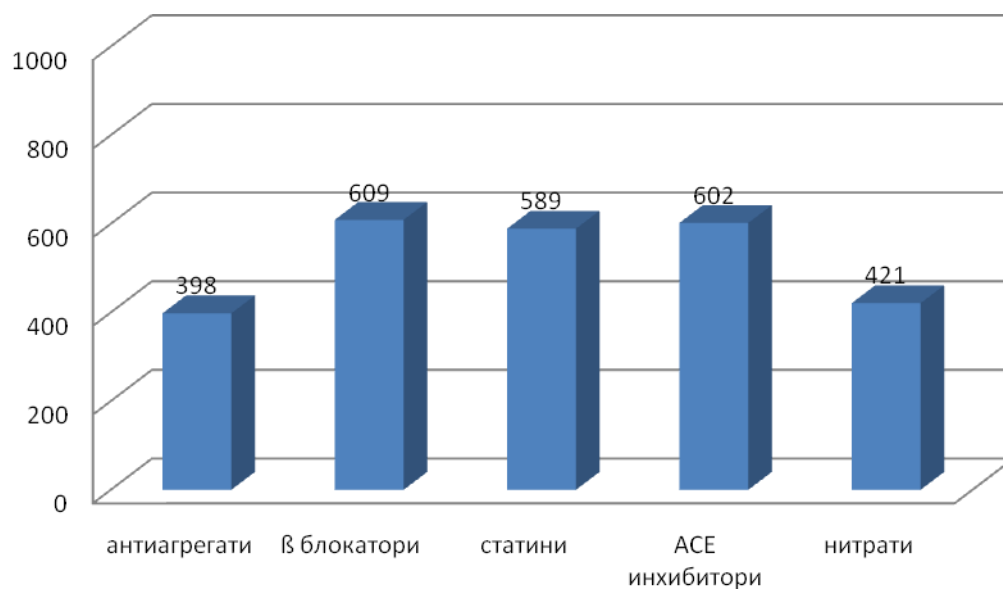


*Графикон 8. Структура пацијената у односу на факторе ризике у групи САВГ*

### **1.9 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ПРЕОПЕРАТИВНУ ТЕРАПИЈУ У ГРУПИ САВГ**

У групи без претходне РСИ, свих 812 пацијената је било на одређеној преоперативној терапији. Највећи број пацијената, 609 узимало је  $\beta$  – блокаторе. На антиагрегационој терапији је било 398 пацијената. Статине је

користило 589 пацијената. АСЕ инхибиторе је користило 602, док терапију нитратима конзумирао 421 пацијент. (графикон 9).



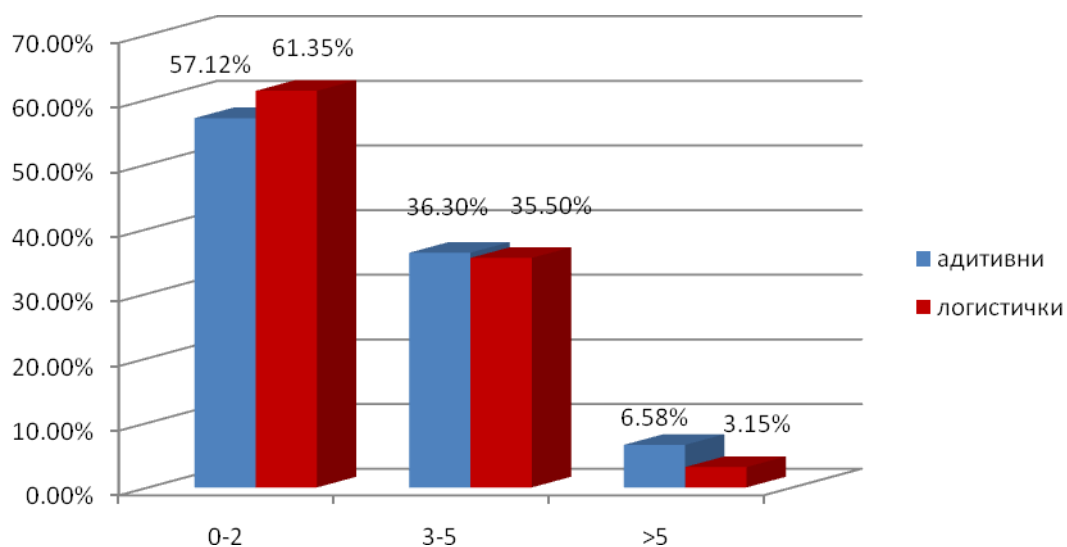
*Графикон 9. Структура пацијената из групе без претходне PCI у односу на преоперативну терапију*

### **1.10 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА НИВО ОЧЕКИВАНОГ ОПЕРАТИВНОГ РИЗИКА EUROSCORE У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ PCI**

. Просечна вредност адитивног EuroScore-a у групи са претходном PCI износи 2.42. Најнижа вредност је била 0, а највиша вредност EuroScore-a је била 9. Сви пацијенти из ове групе су класификовани у три подгрупе у зависности од тежине оперативног ризика. Прва група код које је ниво оперативног ризика

најнижи (0-2) садржи укупно 57.12% пацијената. У другој групи са средњим нивоом очекиваног оперативног ризика (3-5) било је 36.3 % пацијената од укупног броја. Трећа група која је уједно и група са највећим оперативним ризиком (>5) имала је најмањи број пацијената 6.58% (графикон 10).

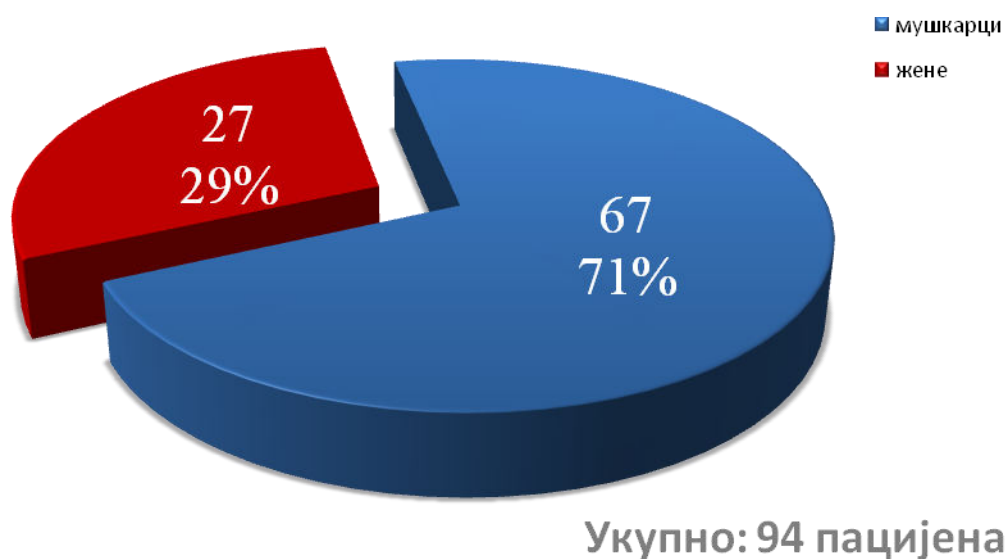
Просечна вредност логистичког EuroScore-а у групи са претходном PCI износила је 1.84. Најнижа вредност је била 0.5, а највиша 16.87. Гледано по класификованим групама, у првој групи где је ниво очекиваног оперативног ризика најнижи (0–2) био је највећи број и то 61.35 % пацијената. У другој групи, групи са средњим нивоом ризика (3–5) било је 35.50% пацијената. Док се у групи са највећим оперативним ризиком, скором > 5 налази најмање пацијената 3.15% (графикон 10).



*Графикон 10. Структура пацијената у односу на очекивани оперативни ризик у групи са претходним PCI*

### 1.11 ПОЛНА СТРУКТУРА У ГРУПИ ПАЦИЈЕНАТА СА ПРЕТХОДНИМ РСІ

Од укупног броја пацијената из групе са претходним РСІ, више од два и по пута је било заступљено мушкараца у односу на жене. Било је 67 пацијената мушког пола или 71%, док је 29% или 27 пацијената од укупног броја било женског пола (графикон 11)

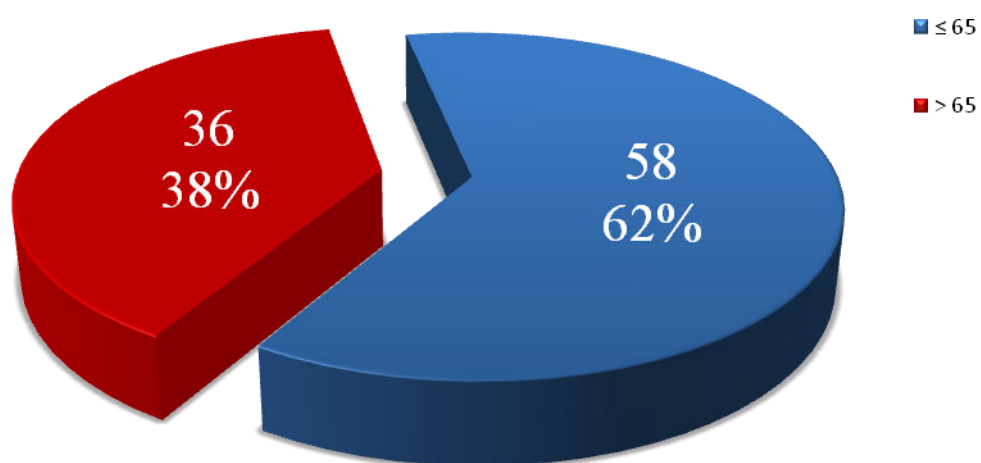


Графикон 11. Полна структура пацијената у групи са претходним РСІ



## 1.12 СТАРОСНА СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНИМ РСІ

У групи са претходним РСІ, од укупног броја пацијената, просечна старост пацијената је била  $61.92 \pm 9.63$  године. Најмлађи пацијент је имао 35, а најстарији 79 година. До 65 година је било 62% или 58 пацијената, а преко 65 година 36 пацијената или 38% (графикон 12).

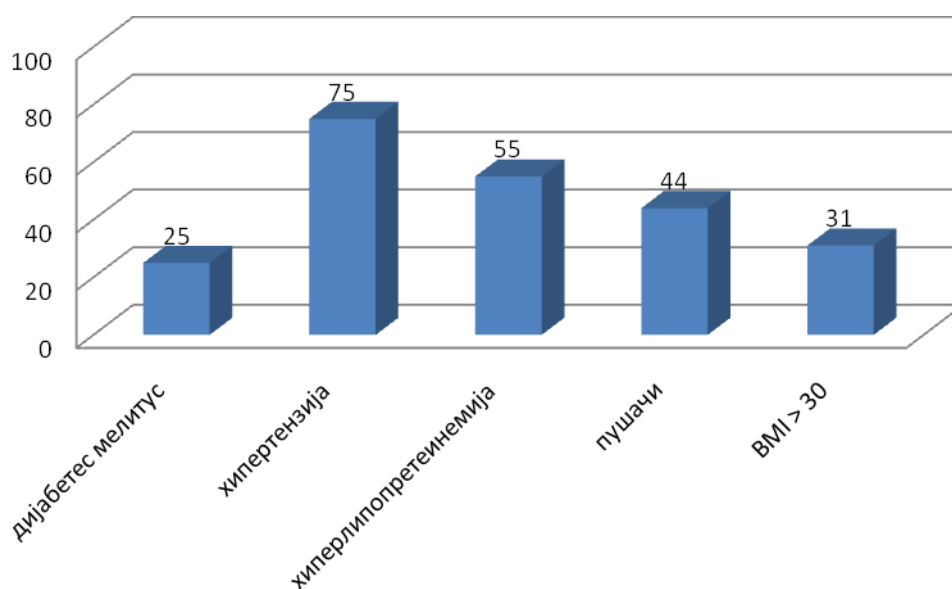


Укупно: 94 пацијената

Графикон 12. Старосна структура пацијената у групи са претходним РСІ

### 1.13 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ФАКТОРЕ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ КОРОНАРНЕ БОЛЕСТИ У ГРУПИ ПАЦИЈЕНАТА СА ПРЕТХОДНИМ РСІ

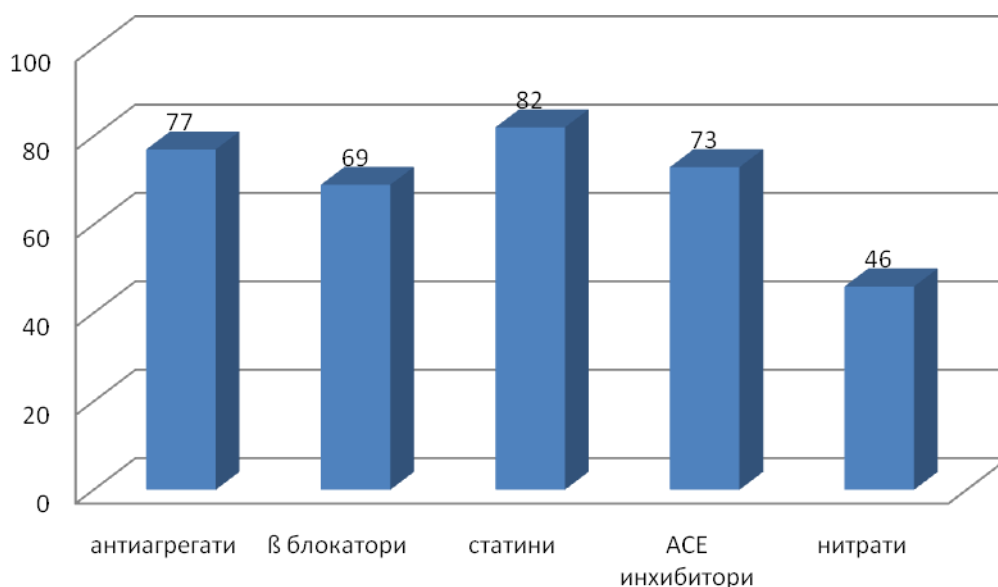
У групи са претходном РСІ као и у групи без РСІ праћени су најзначајнији фактори који су повезани са развојем коронарне исхемијске болести срца. Од укупног броја пацијената, 25 је имало шећерну болест а највећи број пацијената и то 75 повишен крвни притисак. Пушачки стаж је регистрован код 44 пацијента. Хиперлиппротеинемiju су имала 55 пацијента. Проблем са гојазношћу, где је ВМI већи од 30, заступљен је код 31 пацијента (графикон 13).



*Графикон 13. Структура пацијената у односу на факторе ризика у групи са претходном РСІ*

#### 1.14 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ПРЕОПЕРАТИВНУ ТЕРАПИЈУ У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ РСІ

Од укупног броја од 94 пацијената из групе са претходном РСІ, из студије се може констатовати да је највећи број пацијената користио у преоперативној терапији статине, и то 82 што износи 87.2% од укупног број. Следеће лекове у низу које су највише користили били су антиагрегациони лекови. Од укупног броја пацијената из ове групе 81.9% или 77 пацијената је било на антиагрегационој терапији. Затим, процентуално долазе АСЕ инхибитори и то 77.7% или 73 пацијената.  $\beta$ -блокатори као и нитрати су на последњем месту и то 69 и 46 пацијената (графикон 14).



*Графикон 14. Структура пацијената из групе са претходним РСІ у односу на преоперативну терапију*

### **1.15 УПОРЕДНА АНАЛИЗА ПАЦИЈЕНАТА ИЗ ОБЕ ГРУПЕ ПО ВРЕДНОСТИМА ОЧЕКИВАНОГ ОПЕРАТИВНОГ РИЗИКА ПО EUROSCOR-U**

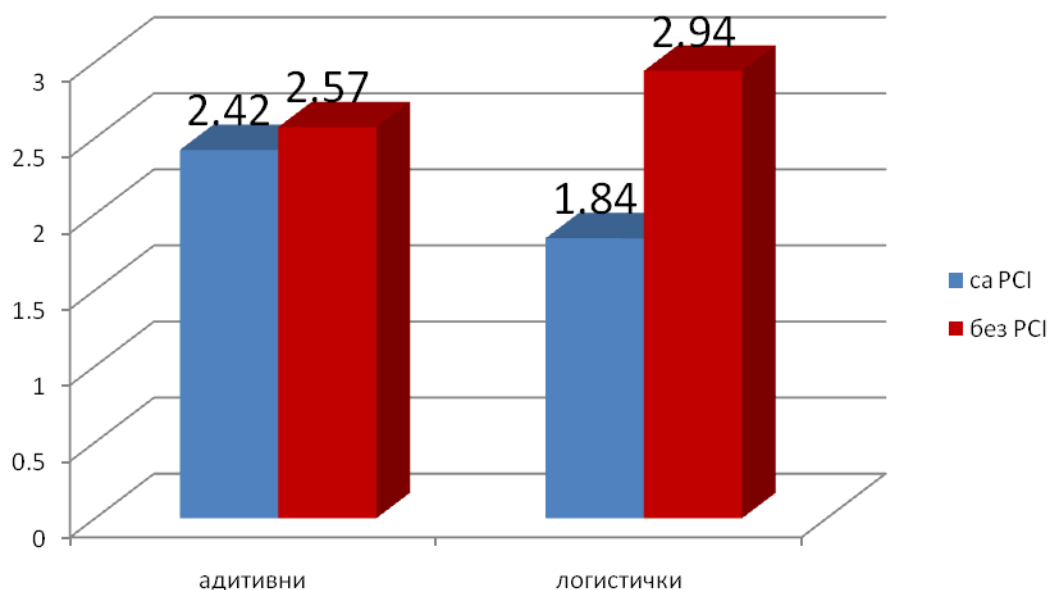
Једна од битних ставки која је спровођена и мерена у овој студију јесте одређивање вредности очекиваног оперативног ризика EuroScore-а који се на нашој Клиници годинама спроводи рутински. Сви резултати EuroScore и из једне и из друге групе су праћени, да би се потом упоредном анализом обе групе истраживала статистичка значајност.

Пацијенти су упоређивани адитивним и логистичким скором у обе групе. У првој групи са претходним PCI, средња вредност адитивног скорa је 2.42, док је средња вредност логистичког скорa 1.84.

Пацијенти у групи без претходног PCI имају средњу вредност адитивног скорa 2.57, док је средња вредност логистичког скорa нешто мало већа у односу на другу групу и износи 2.94 (графикон 15).

Разлика средњих вредности адитивног скорa између обе групе пацијената није статистички значајна ( $p = 0,904$ ).

Разлика средњих вредности логистичког скорa између обе групе пацијената статистички је значајна ( $p = 0,198$ ).



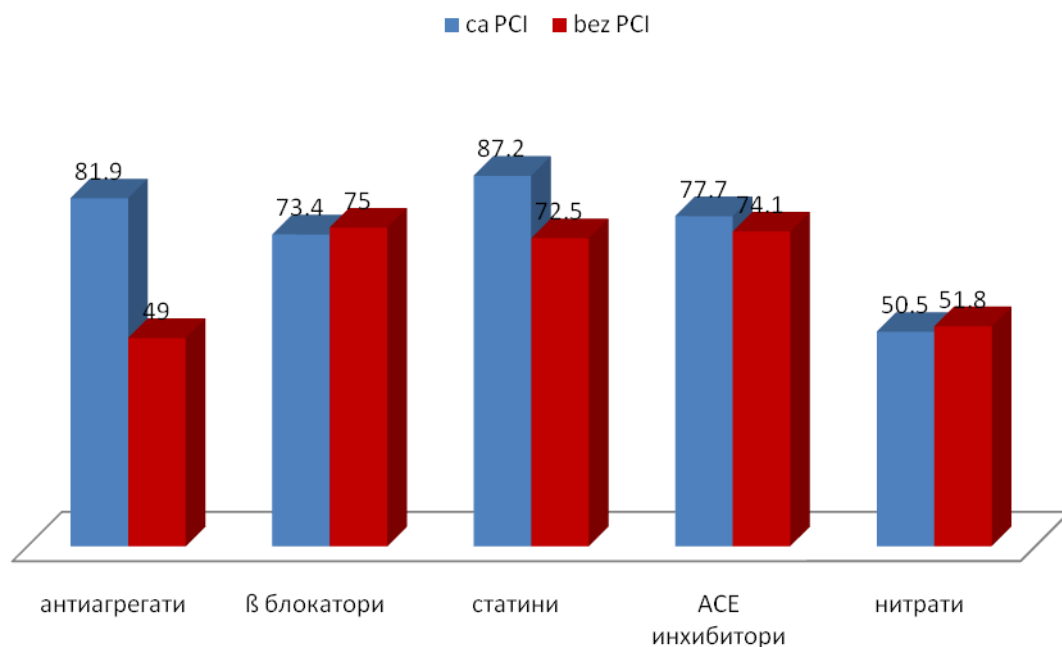
*Графикон 15. Упоредна анализа преоперативног ризика у обе групе пацијената*

#### **1.16 УПОРЕДНА АНАЛИЗА ПРЕОПЕРАТИВНЕ ТЕРАПИЈЕ У ОБЕ ГРУПЕ ПАЦИЈЕНАТА**

Упоредном анализом преоперативне терапије видимо да је број пацијената из групе са претходном перкутаном коронарном интервенцијом, много већи. Највећа диспропорција у преоперативној терапији се одражава у антиагрегационој терапији. Од укупног броја пацијената из групе са претходном PCI, 81.9% узима антиагрегациону терапију, што је у односу на 49 % из групе без претходне PCI много већи број. Овај упоредни резултат антиагрегационе терапије има и своју статистичку значајност ( $p < 0,0005$ ). Упоредном анализом долазимо до резултата и да је већи проценат код пацијената из групе са

претходном PCI при узимању статина. У првој групи тај проценат износи 87.2%, док је у другој групи доста мањи 72.5%. Статини и група са претходним PCI су повезани и имају статистичку значајност ( $p = 0,002$ ) (графикон 16).

Од остале преоперативне терапије пацијенти из обе групе су приближно исто били заступљени.  $\beta$ -блокаторе су и једна и друга група приближно узимале. Група са претходном PCI 73.4%, док група без PCI 75%. Исти је случај и код АСЕ инхибитора, 77.7% пацијената из групе са PCI је узимало АСЕ инхибиторе док друга група приближно исто 74.1%. Обе групе су процентуално биле приближно исто заступљене и при узимању нитрата. Група са претходном PCI, од укупног броја пацијената, 50.5 % је узимало нитрате док је проценат друге групе био 51.8% (графикон 16).



*Графикон 16. Упоредни приказ преоперативне терапије у обе групе*

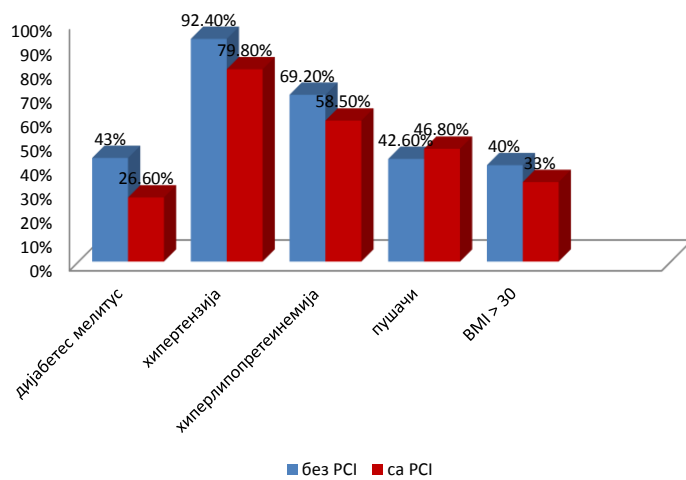
### 1.17 УПОРЕДНА АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА У ОБЕ ГРУПЕ

Фактори ризика који изазивају коронарну исхемијску болест, као што су дијабетес мелитус, хипертензија, хиперлипопротеинемија, пушење и гојазност, праћени су у обе групе да би се урадила упоредна анализа и испитало да ли је неки од фактора више заступљен у одређеној групи.

У групи без претходне PCI проценат заступљености шећерне болести код пацијената је 43% док је у групи са PCI тај проценат 26.6%. Овај однос заступљености има своју статистичку значајност ( $p=0.003$ ). Присутност повишеног крвног притиска код пацијената у групи без PCI је 92.4% што је у односу на групу са PCI код које је тај проценат 79.8% изузетно висок и има своју статистичку значајност ( $p < 0.0005$ ).

У обе групе проценат пацијената који имају хиперлипопротеинемију је висок и у групи без PCI, тај проценат је 69,2 док је у другој групи 58.5. Овај однос појаве хиперлипопротеинемије између ове две групе има и своју статистичку значајност ( $p = 0,047$ ) (графикон 17).

Од осталих фактора који су праћени врло је слична заступљеност гојазних пацијената са  $BMI > 30$  као и пушача и у једној и у другој групи. У групи без PCI, проценат гојазних је 40 % док је код пушача 42.6%. У групи са PCI проценат је 33% за гојазне и 46.8% за пушаче (графикон 17).



*Графикон 17. Упоредна анализа фактора ризика у обе групе*



Табела 1. Преоперативне карактеристике пацијената

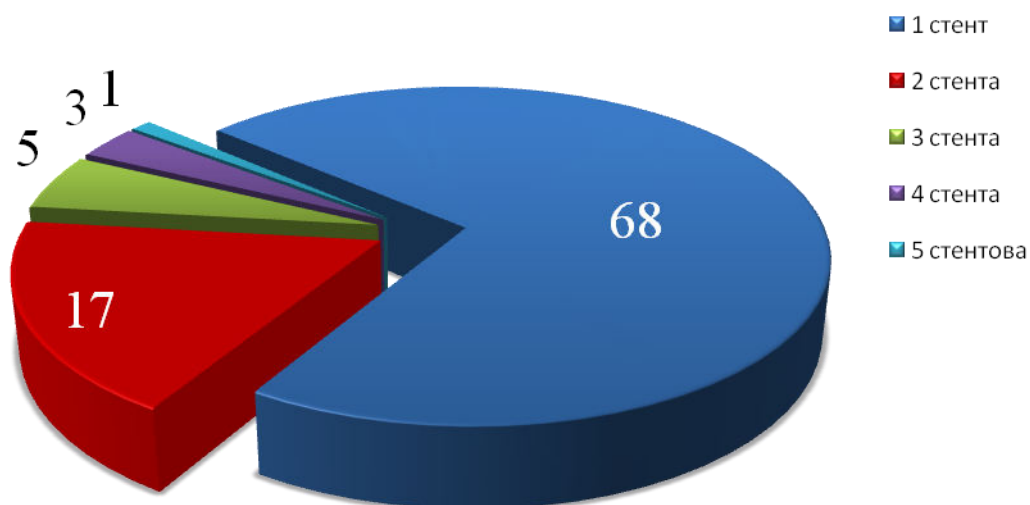
	Без PCI (n = 812)	PCI (n = 94)	P
	n (%)	n (%)	
Пол мушки	582 (71,7 )	67 (71,3)	1,000
Године	62 (56 – 69)	63,50 (56 – 69)	0,774
ЕФ %	53 (48 – 59)	53 (48 – 59)	0,987
Антиагрегациона терапија	398 (49,0)	77 (81,9)	< 0,0005
β-блокатори	609 (75,0)	69 (73,4)	0,832
Статини	589 (72,5)	82 (87,2)	0,003
АСЕ инхибитори	602 (74,1)	73 (77,7)	0,537
Нитрати	421 (51,8)	46 (50,5)	0,906
Пушење	346 (42,6)	44 (46,8)	0,504
Дијабетес	349 (43,0)	25 (26,6)	0,003
Хипертензија	750 (92,4)	75 (79,8)	< 0,0005
Хиперлиппротеинемија	562 (69,2)	55 (58,5)	0,047
ВМI > 30	325 (40,0)	31 (33,0)	0,225
Нестабилна ангина	101 (12,4)	10 (10,6)	0,736

## **2 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПРЕМА БРОЈУ, ВРСТИ И МЕСТУ РСІ**

### **2.1 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПО БРОЈУ ИМПЛАНТИРАНИХ СТЕНТОВА У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ РСІ**

У групи пацијената код којих је прво претходила перкутана интервенција са стентом свим пацијентима је имплантиран најмање један, а највише пет стента.

Највећи број пацијената је добио 1 стент и то 68 или 72.3%. Затим, по броју стентова, долази група од 17 пацијената или 18% од укупног броја пацијената из групе са претходном РСІ, код којих је уграђено 2 стента. Код пет пацијената је уграђено 3 стента. Три пацијента су добила 4 стента, а само један пацијент је добио 5 стентова у групи од 94 пацијента (графикон 17).

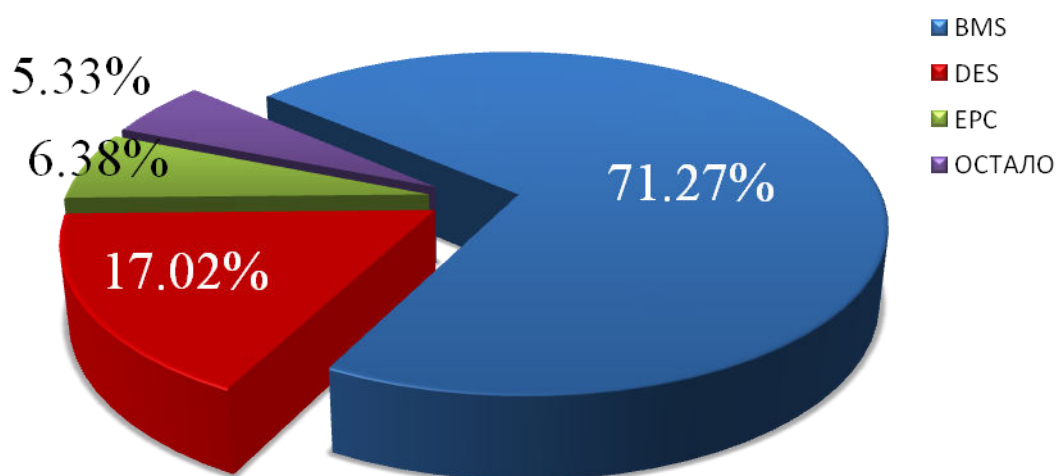


Укупно: 94 пацијената

*Графикон 17. Структура пацијената по броју имплантираних стентова у групи са претходним PCI*

## **2.2 БРОЈ ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ВРСТУ ИМПЛАНТИРАНОГ СТЕНТА У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ PCI**

У групи код које је прво претходила PCI са стентом било је разних врста стентова. Две основне врсте стентова, метални стент (BMS) и стент обложен леком (DES), били су најзаступљенији. Од укупног броја пацијената из групе са PCI, 71.27% добило је метални стент BMS. Стент обложен леком је добило 17.02% пацијената. EPC врсту стента је добило 6.3% док остале врсте стентова је добило 5.33% пацијената ( графикон 18 ).



Укупно: 94 пацијената

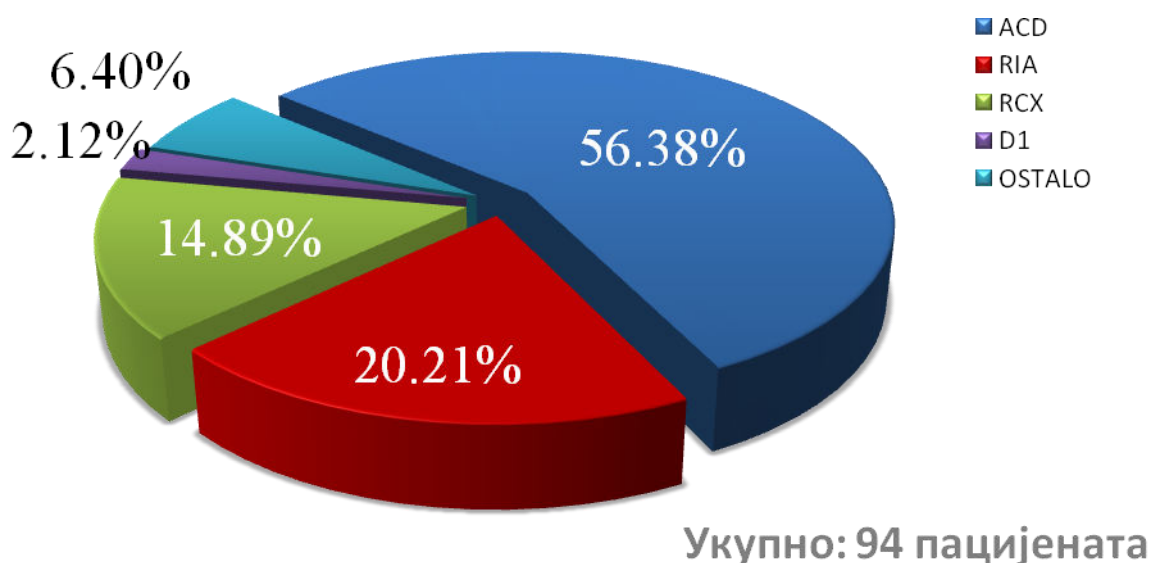
*Графикон 18. Број пацијената по врсти имплантираног стента у групи са претходном PCI*

### **2.3 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА МЕСТО ОТВАРАЊА АРТЕРИЈЕ У ГРУПИ ПРЕТХОДНЕ PCI**

Пацијентима из групе са претходном PCI је рађена интервенција стентом на готово све веће гране коронарних артерија у зависности од локалног налаза. Најзаступљенија места стентирања су десна коронарна артерија ACD, предња десцедентна артерија, грана леве коронарне артерије RIA, затим друга битна грана леве коронарне артерије, циркумфлексна артерија RCX. Одређен број пацијената је добио стент у побочну грану предње десцедентне артерије, прву дијагоналну грану D1. Постојао је и одређен број пацијената који су добили стентове у више од једне гране, али њихов број је био статистички незначајан.

Те две гране су биле или предња десцедентна RIA и циркумфлексна артерија RCX, као и комбиновање десне коронарне гране ACD са циркумфлексном граном RCX. Код једног пацијента је стентована интермедијарна грана RIM.

Десна коронарна артерија је стентирана у највећем броју пацијената и то код 56.38%. Одмах за њом, следећа грана по проценту стентирања је предња десцедентна грана и то 20.21% пацијената. У 14.89% пацијената је стентирана циркумфлексна грана, док је код само два пацијента или 2.12% стентирана дијагонална грана. Под остало се воде пацијенати који су ушли у студију код којих је стентирана једна грана (интермедијарна грана RIM) или више од једне гране, али због малог броја, статистички је незначајно за студију (графикон 19).



*Графикон 19. Процентуалан приказ пацијената у односу на место отварања артерије у групи са претходном PCI*

---

### **3 ПЕРИОПЕРАТИВНИ НАЛАЗИ ПО ГРУПАМА**

#### **3.1 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПО БРОЈУ БАЈПАСЕВА У ГРУПИ БЕЗ ПРЕТХОДНЕ РСІ**

Код свих 906 пацијената су интраоперативно сигнификантне стенозе биле бајпасиране артеријским и венским графтовима. Сви пацијенти су добили на предњу десцедентну грану, артеријски графт, грану леве артерије субклавије, леву унутрашњу грудну артерију док су остале гране биле бајпасиране венским имплантатима узетих из леве или десне ноге веном сафеном магном.

Највећи број бајпасева у групи без претходне РСІ износио је 5, док је најмањи број био 1.

Од укупно 812 пацијената из ове групе код 390 пацијената је урађена трострука коронарна реваскуларизација. Два бајпаса од укупног броја добила су 273 пацијента. На трећем месту по броју бајпасева долазе 82 пацијента који су добили четири бајпаса. Један бајпас је добило 58 пацијената, док је један пацијент добио 5 бајпасева (графикон 20).

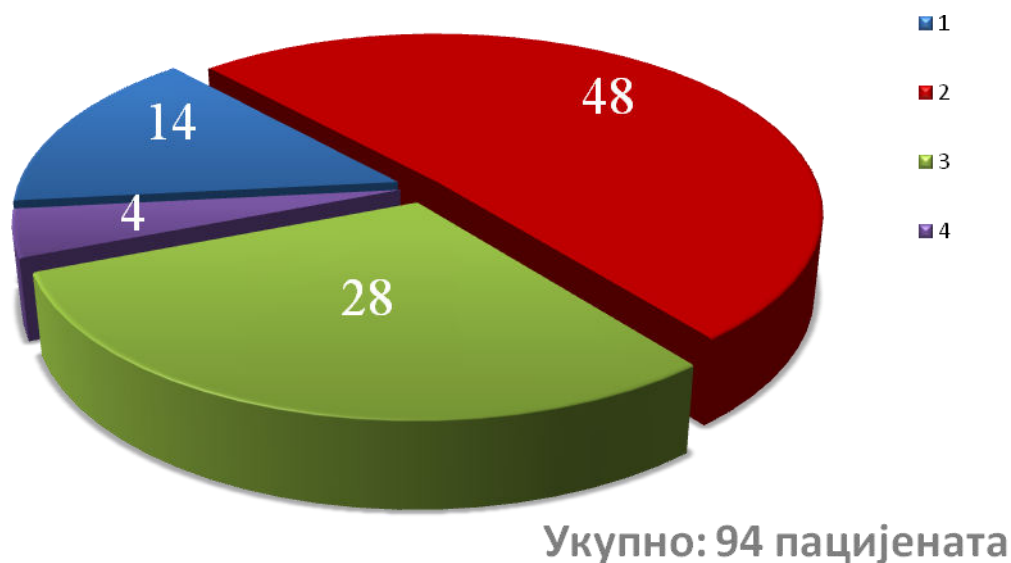


*Графикон 20. Структура пацијената по броју байпасева у групи без PCI*

### **3.2 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА ПО БРОЈУ БАЈПАСЕВА У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ PCI**

У групи са претходном PCI највећи број байпасева који су пацијенти добили износио је 4, а најмањи број 1. И у овој групи су коришћени и артеријски и венски графтови за байпасирање. Сви пацијенти су добили на предњу десцедентну грану, артеријски графт, грану леве артерије субклавије, леву унутрашњу грудну артерију, док су остале гране биле байпасиране венским имплантатима узетих из леве или десне ноге венном сафеном магном.

Од укупно 94 пацијената, скоро пола је добило двоструки бајпас, њих 48. Три бајпаса је добило 28 пацијената. Код 14 пацијената је урађен само један бајпас, а код 4 пацијената је урађено 4 бајпаса (графикон 21).



*Графикон 21. Структура пацијената по броју бајпасева у групи са претходном РСИ*

### **3.3 УПОРЕДНИ ПРИКАЗ ДУЖИНЕ ТРАЈАЊА СРЧАНОГ ЗАСТОЈА И ДУЖИНЕ ПУМПЕ ЗА ЕКСТРАКОРПОРАЛНУ ЦИРКУЛАЦИЈУ У ОБЕ ГРУПЕ**

У току сваке кардиохируршке реваскуларизације миокарда, срце се зауставља, а пумпа за екстракорпоралну циркулацију преузима улога срца и плућа. Време заустављања срца као и време трајања пумпе се на свакој операцији мери и уноси се у оперативни протокол.



---

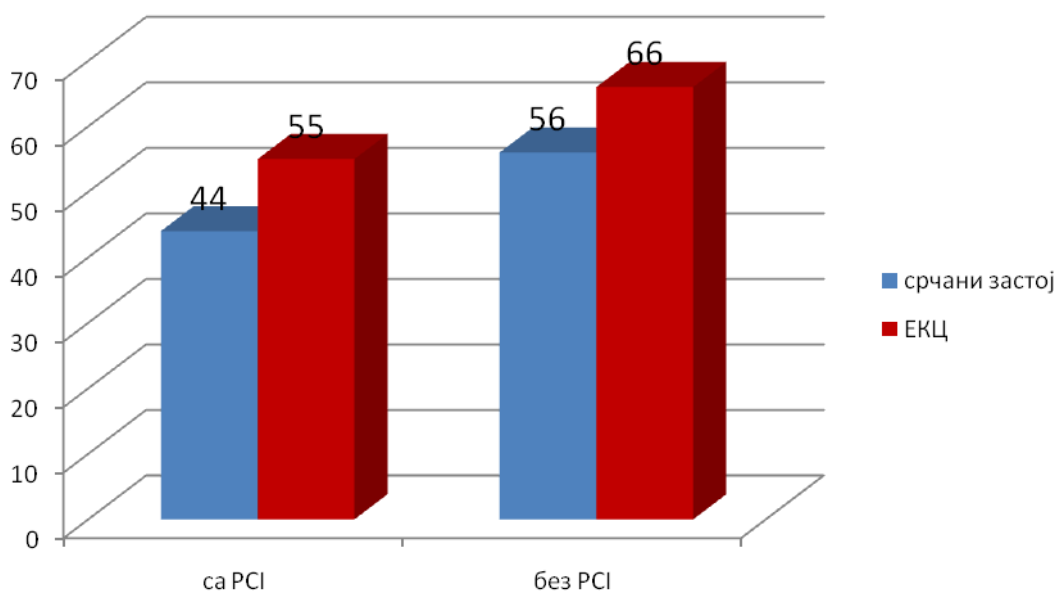
У овој студији су прећени и упоређивани у обе групе дужина клемовања аорте (време заустављања срца), као и дужина рада пумпе за екстракорпоралну циркулацију ЕКЦ.

Средња вредност дужине срчаног застоја у групи са претходном PCI износила је 44 минута. Најкраће време срчаног застоја у овој групи износило је 35 минута а најдуже 63.

Средња вредност дужине трајања пумпе за екстракорпоралну циркулацију у групи са претходном PCI износила је 55 минута. У овој групи најкраће време рада пумпе за ЕКЦ износило је 45 минута а најдуже 70.

У оквиру групе без PCI средња вредност дужине срчаног застоја износила је 56 минута. Најкраће време срчаног застоја била је 42 минута а најдуже 70. Посматрајући средњу вредност дужине трајања пумпе за ЕКЦ у овој групи нешто је већа и износи 66 минута. Најкраће време трајања пумпе за ЕКЦ у овој групи је било 52 минута а најдуже 81 минут.

Разлика средњих вредности дужине трајања срчаног застоја између пацијената у групи са PCI и пацијената у групи без статистички је значајна ( $p < 0,0005$ ). Средња вредност пацијената из узорка без PCI је 56 (42 – 70), а са PCI 44 (35–63). Разлика средњих вредности дужине трајања ЕКЦ-а између пацијената са PCI и без статистички је значајна ( $p < 0,0005$ ). Средња вредност пацијената из узорка без PCI је 66 (52 – 81), а са PCI 55 (45 – 70) (графикон 22).



*Графикон 22. Упоредни приказ обе групе у зависности од трајања срчаног застоја и екстракорпоралне циркулације*

#### **4 ПЕРИОПЕРАТИВНЕ И ПОСТОПЕРАТИВНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ПО ГРУПАМА**

Све периперативне и постоперативне компликације су праћене у студији и упоређиване по групама. Најбитније компликације су биле периперативни инфаркт миокарда, појава постоперативног поремећеја ритма у смислу суправентрикуларних и вентрикуларних екстрасистола. Дужина задражавања пацијената у интензивној јединици као и дужина трајања механичке вентилације код сваког пацијента била је регистрована. У постоперативне компликације које су праћене кроз студију је и крварење а то налаже поновни

---

улазак у салу праћен ревизијом хемостазе. Од осталих компликација које су праћене је и мождани удар код пацијената.

#### **4.1 ПЕРИОПЕРАТИВНИ ИНФАРКТ МИОКАРДА**

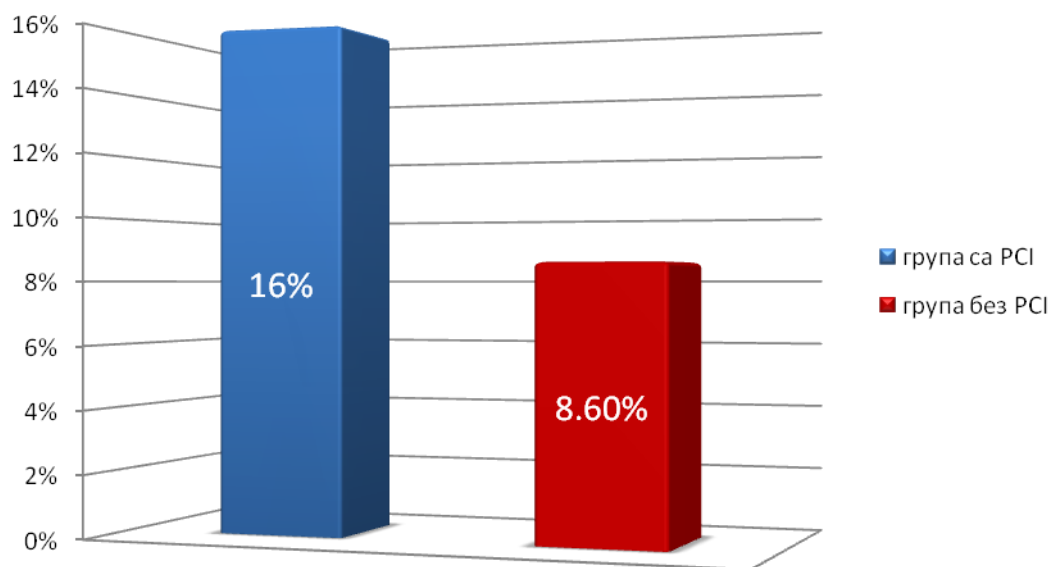
Најбитнија компликација после кардиохируршке интервенције је свакако периперативни инфаркт миокарда који је директно у корелацији са квалитетом саме операције. Сви пацијенти који су имали новонастале исхемијске промене на ЕКГ-у, као и повећане кардиоспецифичне ензиме после операције, били су нотирани као периперативни инфаркт.

У групи са претходним PCI 16% пацијената од укупног броја из групе је имало компликацију периперативног инфаркта. Група без претходне PCI је имала знатно мањи број ове компликације, процентуално 8.6% (графикон 23).

Периперативни инфаркт и група са претходном PCI су повезани ( $p = 0,034$ ). Бинарна логистичка регресија показује да периперативни инфаркт зависи од претходног PCI ( $p = 0,023$ ).

Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да периперативни инфаркт зависи само од претходног PCI ( $p = 0,030$ ) и од повећаног ВМИ ( $p = 0,033$ ).

Odds ratio за претходни PCI је 1,964 (1,067 – 3,616). Претходни PCI повећава ризик од периперативног инфаркта 96 %.



*Графикон 23. Проценталан приказ периоперативног инфаркта миокарда по групама.*

#### **4.2 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ПОЈАВЉИВАЊЕ СУПРАВЕНТРИКУЛАРНИХ ЕКСТРАСИСТОЛА (SVES)**

Суправентрикуларне екстрасистоле су врло честа постоперативна компликација. У овој студији су оне присутне у великом броју. У групи са претходном PCI од укупног броја пацијената из те групе 32% је имало SVES. У другој групи тај број је био мањи 21% (графикон 24).

Суправентрикуларне екстрасистоле и група са претходним PCI су повезане и имају статистичку значајност ( $p = 0,020$ ). Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да SVES зависи само од претходног PCI ( $p =$

0,015). Odds ratio за претходни PCI је 1,783 (1,117 – 2.864). Пацијенти у групи са претходним PCI имају 78 % већи ризик за SVES.

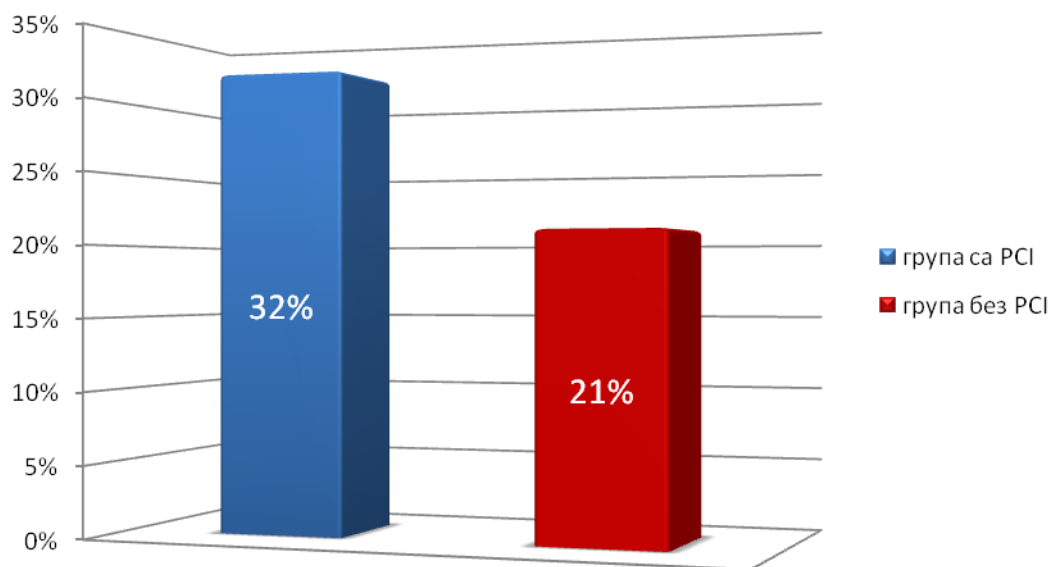
У студији су рађена истраживања да ли постоји повезаност врсте стента и места отварања артерије са настанком суправентрикуларних екстрасистола.

Није статистички значајно, али је индикативно да када се стентује предња силазна артерија (RIA) у односу на циркумфлексну грану (RCX) има 5 пута већи ризик за SVES.

Чињеница да ли је врста стента BMS или је нека друга и појава SVES -а су повезани ( $p = 0.047$ ). Процент SVES -а у узорку са BMS има 36.1 % SVES -а, а у узорку осталих врста стента је 11.1 %. Из свега наведеног се намеће чињеница да BMS повећава ризик од SVES -а око 4.5 пута.

**Табела 2. Периоперативне компликације и смртни исход**

	Без PCI (n = 812)	PCI (n = 94)	p
	n (%)	n (%)	
<b>Периоперативни инфаркт</b>	70 (8,6)	15 (16,0)	0,034
<b>SVES</b>	169 (20,8)	30 (31,9)	0,020
<b>VES</b>	196 (24,1)	36 (38,3)	0,004
<b>Мождани удар</b>	10 (1,2)	0 (0,0)	0,611
<b>Ревизија хемостазе</b>	5 (0,6)	4 (4,3)	0,009
<b>Кард.пулм. реанимација</b>	6 (0,7)	1 (1,1)	0,537
<b>Смртни исход</b>	18 (2,2)	1 (1,1)	0,711



*Графикон 24. Процентални приказ суправентрикуларних екстрасистола у обе групе*

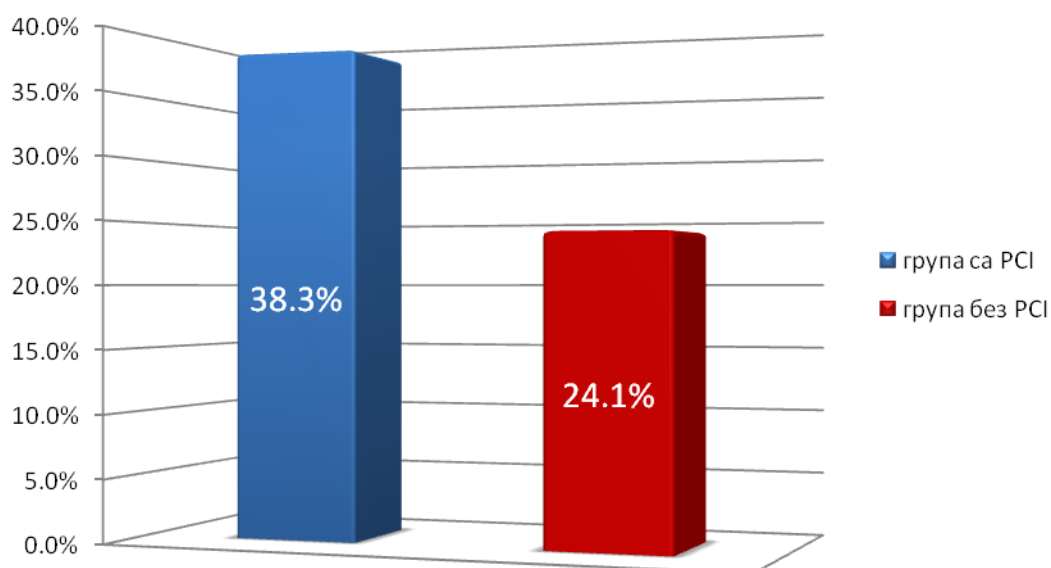
#### **4.3 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ПОСТОПЕРАТИВНО ПОЈАВЉИВАЊЕ ВЕНТРИКУЛАРНИХ ЕКСТРАСИСТОЛА (VES)**

Током студије праћени су и упоређивани проценат појављивања вентрикуларних екстрасистола у обе групе. У првој групи, група са претходном PCI, 38.3% пацијената је имало постоперативне VES. У групи без PCI, тај проценат је био доста мањи и износио је 24.1% (графикон 25).

Појављивање вентрикуларних екстрасистола и претходни PCI су повезани, имају статистичку значајност ( $p = 0,004$ ). Поред тога, кроз студију је упоређивано појављивање VES-ова са другим варијаблима и дошло се до

результата да су VES и пол повезани ( $p = 0,032$ ). Жене у већем проценту имају вентрикуларне екстрасистоле.

Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да појава вентрикуларних екстрасистола зависи од претходног PCI ( $p = 0,004$ ), пола ( $p = 0,025$ ), дијабетеса ( $p = 0,027$ ), а индикативан је и утицај хипертензије ( $p = 0,072$ ). Odds ratio за претходни PCI је 1,966 (1,244 – 3,106). Претходни PCI повећава ризик за 96.6 %. Odds ratio за пол је 0,689 (0,497 – 0,953). Мушкарци имају за 31.1 % мањи ризик од жена. Odds ratio за дијабетес је 1,414 (1,041 – 1,923). Дијабетес повећава ризик за 41.4 %.



*Графикон 25. Процентуалан приказ постоперативног појављивања вентрикуларних екстрасистола у обе групе*

---

#### 4.4 СТРУКТУРА ПАЦИЈЕНАТА У ОДНОСУ НА ПОСТОПЕРАТИВНО КРВАВЉЕЊЕ И РЕВИЗИЈУ ХЕМОСТАЗЕ

Једна од веома битних постоперативних компликација је свакако и крвављење које директно води до поновног уласака у операциону салу и до ревизије хемостазе.

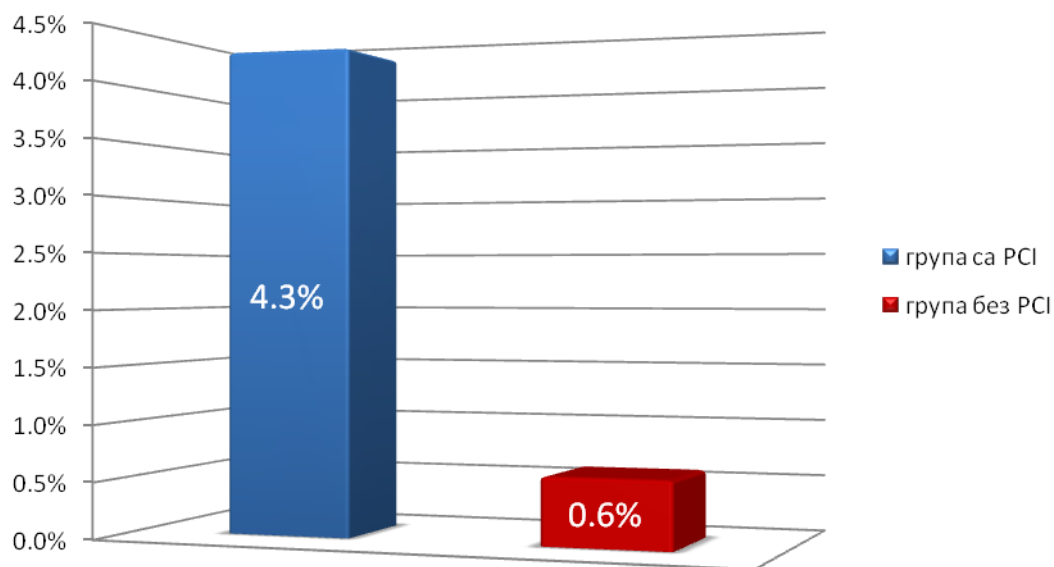
Кроз ову студију су праћени сви пацијенти код којих је дошло до повећаног постоперативног крварења и поновног уласка у операциону салу.

Од укупног броја пацијената у групи са претходним PCI, 4.3% морало је поново да се врати у операциону салу због обимног постоперативног крварења. У другој групи, тај број је био знатно мањи и износио је свега 0.6% (графикон 26).

Постоперативно крварење са ревизијом хемостазе и претходни PCI су повезани ( $p = 0,009$ ). Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да ревизија хемостазе зависи од претходног PCI ( $p = 0.005$ ).

Odds ratio за претходни PCI је 6.702 (1.768 – 25.413). Претходни PCI повећава ризик од хемостазе за око 7 пута.





*Графикон 26. Проценталан приказ постоперативног крвављења и ревизија хемостазе у обе групе*

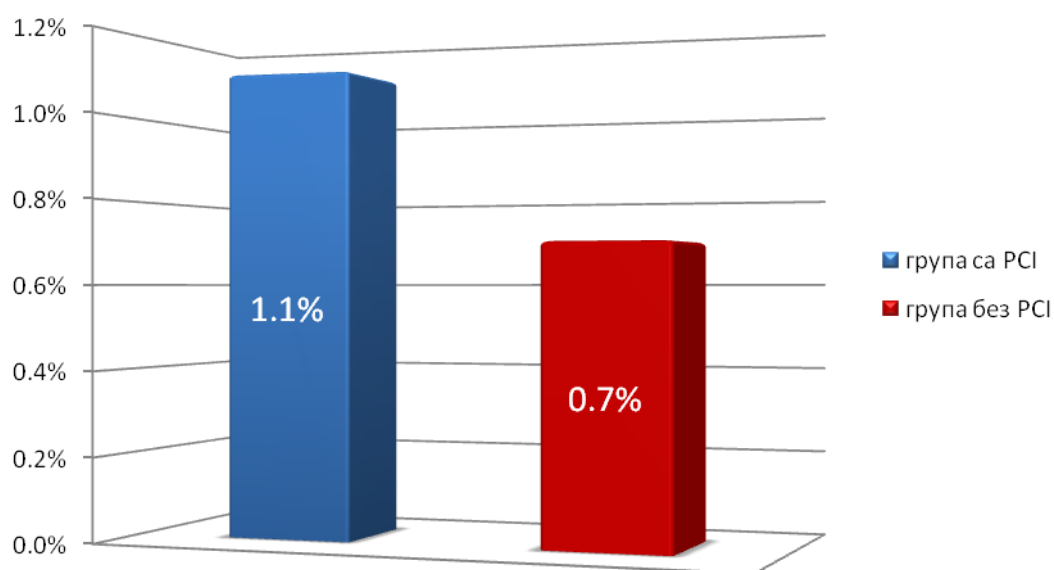
#### **4.5 КАРДИОПУЛМОНАЛНА РЕАНИМАЦИЈА**

У постоперативне компликације такође је сврстана и кардиопулмонална реанимација оперисаних пацијената. У овој студији, упоређивајући обе групе, није било статистичке значајности између група по броју кардиопулмоналне реанимације. У групи са претходном PCI код 1.1% пацијената је спроведена кардиопулмонална реанимација, док је у другој групи тај проценат био врло сличан и износио је 0.7% (графикон 27).

Код ове врсте компликације није пронађена статистичка значајност међу групама, али јесте упоређујући пацијенте по старосној доби.

Разлика средњих вредности броја година између реанимираних и нереанимираних пацијената је статистички значајна ( $p = 0,029$ ). Средња вредност броја година реанимираних пацијената је 71 (65– 72), а нереанимираних је 62 (56 – 69).

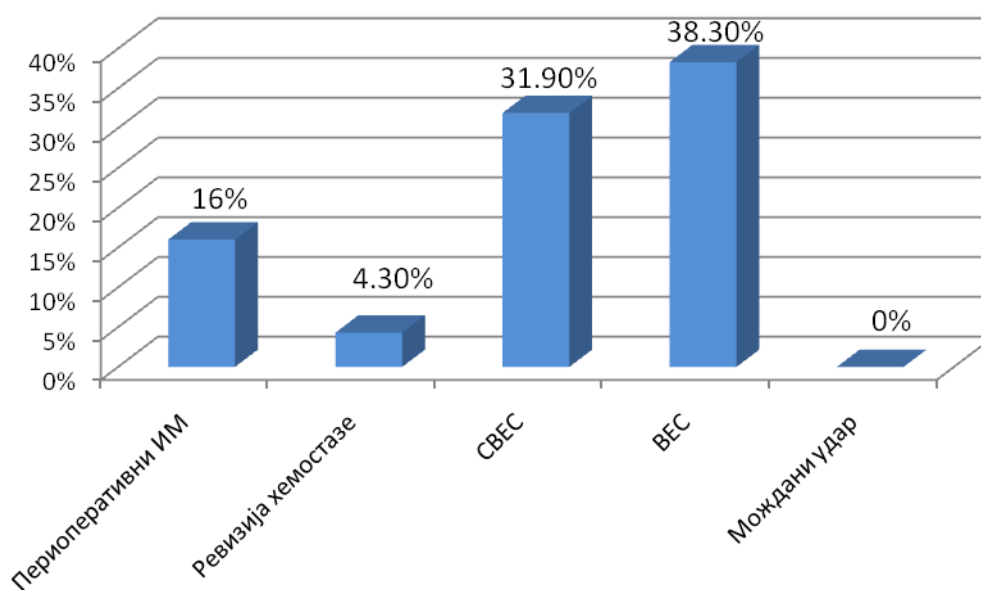
Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да кардиопулмонална реанимација зависи само од година ( $p = 0,046$ ). Odds ratio за године је 1,113 (1,002 – 1,235). Свака година више повећава ризик од реанимације за 11,3 %.



*Графикон 27. Процентални приказ кардиопулмоналне реанимације по групама*

#### 4.6 СВЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА У ГРУПИ СА ПРЕТХОДНОМ PCI

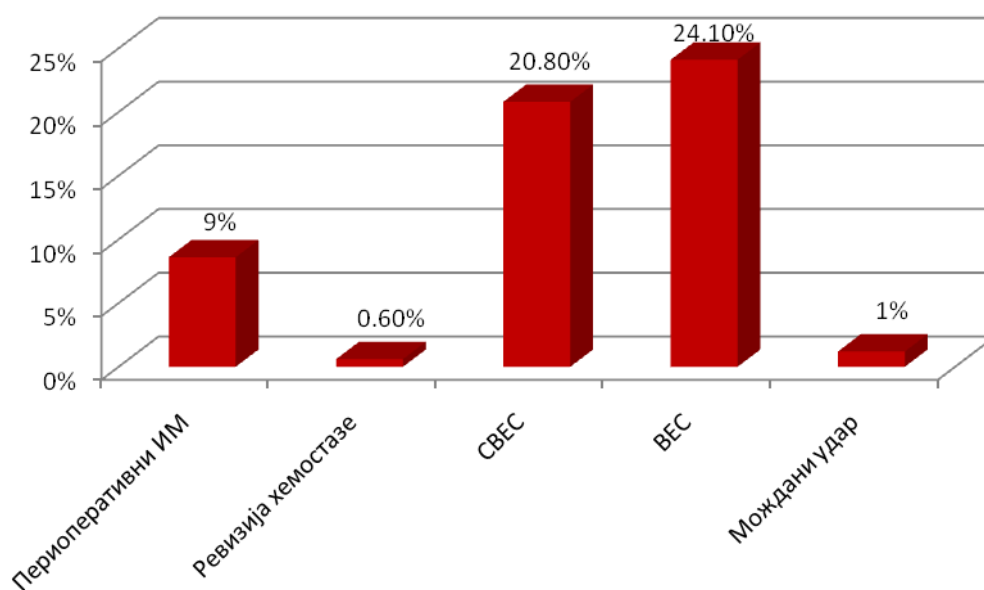
Од укупно 94 пацијента из групе без претходне PCI најчешће постоперативне компликације су биле поремећаји ритма у виду суправентрикуларних (SVES) и вентрикуларних екстрасистола (VES). Процент VES-ова у овој групи је био, 38.3 док је 31.9% пацијената имало SVES-ове. Следећи у низу компликација били су периперативни инфаркти миокарда, а њих је имало 16% пацијената. Крварење са ревизијом хемостазе је нотирано код 4.3%. У овој групи није било можданих удара (графикон 28).



Графикон 28. Процентуални приказ компликација у групи са претходном PCI

#### 4.7 СВЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ У ГРУПИ БЕЗ ПРЕТХОДНЕ РСІ

У групи без претходне РСІ, највише заступљена компликација је вентрикуларна екстрасистола. Од укупног броја пацијената 24.1% је имало VES-ове. Суправентрикуларне екстрасистоле је имало 20.8% пацијената. Периоперативни инфаркт миокарда био је присутан код 9% пацијената из ове групе, док је само мали број пацијената као компликацију имао крварење 0.60% и мождани удар 1% (графикон 29).



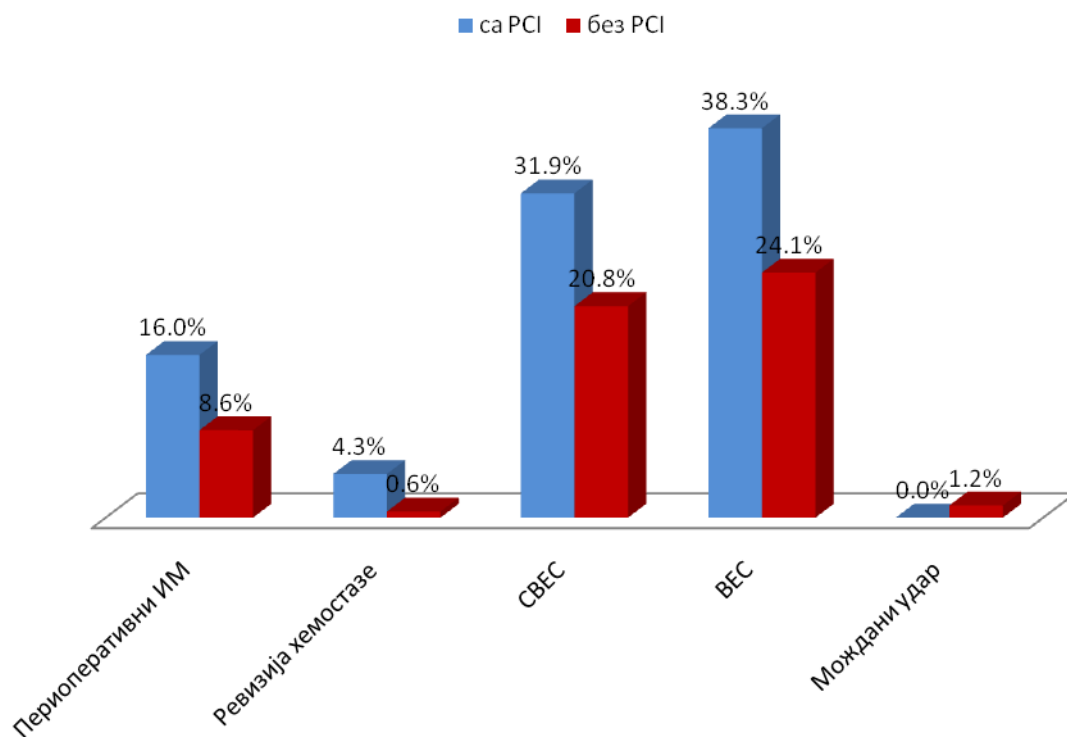
*Графикон 29. Процентуални приказ компликација у групи без претходне РСІ*

---

#### **4.8 УПОРЕДНИ ПРИКАЗ ПЕРИОПЕРАТИВНИХ И ПОСТОПЕРАТИВНИХ КОМПЛИКАЦИЈА У ОБЕ ГРУПЕ**

На графикону 30. може се видети упоредна анализа периперативних и постоперативних компликација из обе групе. Највећа разлика се примећује баш код оних компликација које су и најбитније и које директно диктирају квалитет једне кардиохируршке операције. То су крварење са ревизијом хемостазе као и периперативни инфаркт миокарда.

Од укупног броја пацијената у обе групе, у групи са претходном PCI било је 4.3% пацијената са крварењем, док је у другој групи тај проценат био мањи 0.6%. Периперативни инфаркт миокарда је виђен код 16% пацијената из групе са PCI, док је тај број у другој групи био 8.6%. Однос појављивања VES-ова је 38.3% према 24.1% у корист групе са претходним PCI. У групи са PCI је било 31.9% SVES-ова, док је 20.8% било у другој групи. Пацијенти из групе са PCI нису имали мождани удар као постоперативну компликацију, док је у групи без PCI 1.2% имало (графикон 30).



*Графикон 30. Упоредни приказ свих компликација у обе групе*

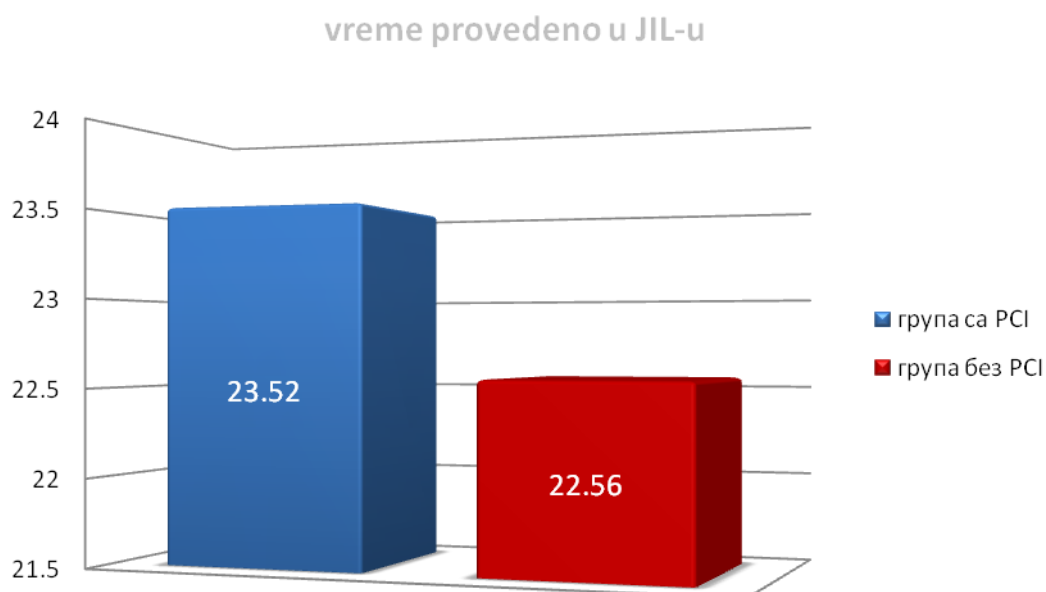
## **5 ДУЖИНА ТРАЈАЊА ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА И СМРТНИ ИСХОД**

### **5.1 ОДНОС ПАЦИЈЕНАТА У ЗАВИСНОСТИ ОД ЗАДРЖАВАЊА У ЈЕДИНИЦИ ИНТЕЗИВНЕ НЕГЕ**

Средња вредност времена проведеног у једници интензивне неге код пацијената у групи са претходном PCI је 23 сата и 52 минута. Најкраће време у

овој групи је било 10 сати и 8 минута, а најдуже 7 дана и 96 минута. У групи без претходне PCI средња вредност времена које су пацијенти провели у интензивној нези износила је 22 сата и 56 минута. Најкраће време у овој групи је износило 6 сати и 32 минута, док је најдуже време које је пацијент из ове групе провео у јединици интензивног лечења износило је 11 дана и 56 минута. (графикон 31)

Разлика средњих вредности дужине боравка у јединици интензивне неге између пацијената са PCI и без статистички је значајна ( $p = 0,046$ ). Средња вредност дужине боравка у јединици интензивне неге пацијената из узорка без PCI је 0.94 (0.93 – 1.44), а са PCI 0.98 (0.88 – 1.84).



*Графикон 31. Време задржавања пацијената у јединици интензивног лечења по групама*

## 5.2 ОДНОС ПАЦИЈЕНАТА У ЗАВИСНОСТИ ОД ЗАДРЖАВАЊА У БОЛНИЦИ ПО ГРУПАМА

У групи са претходним PCI средња вредност које су провели пацијенти у болници износи 10 дана. Пацијент који се из ове групе најкраће задржао, провео је 7 дана у болници а најдуже време задржавања пацијента из ове групе било је 54 дана. Средња вредност проведених дана из група без PCI износи 12 дана. Најкраће проведено време у болници имао је пацијент са боравком од 6 дана, док је најдуже време проведено у болници из ове групе било 40 дана (графикон 32).

Разлика средњих вредности дужине боравка у болници између пацијената са PCI и без статистички је значајна ( $p = 0,006$ ). Средња вредност дужине боравка у болници пацијената из узорка без PCI је 12 (9–17), а са PCI 10 (9–14).



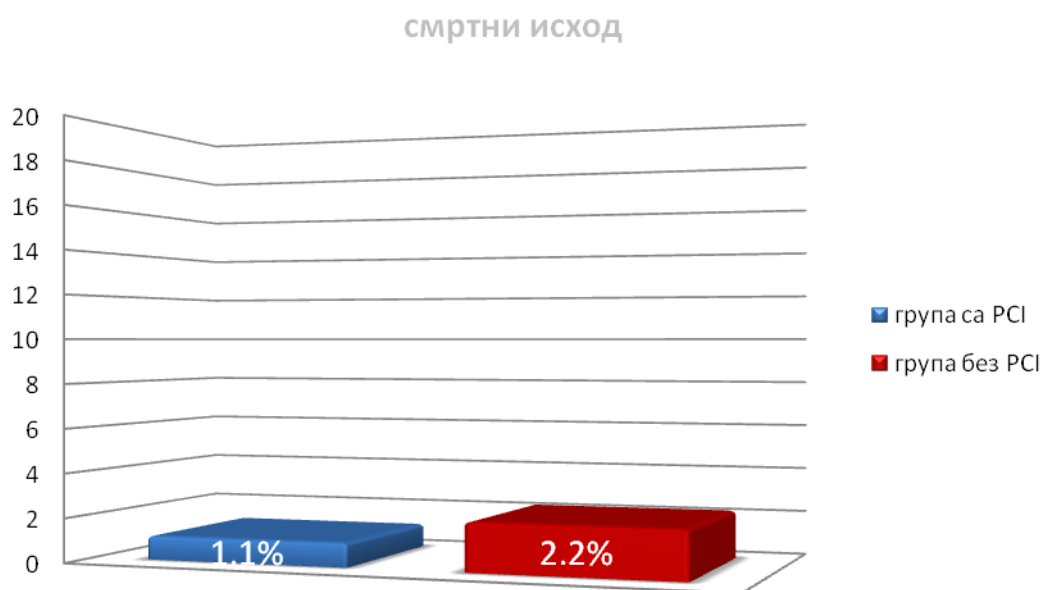
Графикон 32. Однос пацијента по групама у зависности од времена проведеног у болници



### 5.3 СМРТНИ ИСХОД ПО ГРУПАМА

Од укупног броја пацијената у целој студији 19 или 2.09% је са смртним исходом. У групи са претходном PCI само један пацијент је завршио смртним исходом што износи 1.1%. У групи без претходне PCI 18 пацијената је завршило смртним исходом што износи 2.2% (графикон 33).

Смртни исход и претходни PCI нису повезани ( $p = 0,711$ ). Разлика средњих вредности броја година између умрлих и преживелих је статистички значајна ( $p = 0,017$ ). Средња вредност броја година умрлих је 71 (60 – 72), а преживелих 62 (56 – 69). Смртни исход и пацијенти који су били на антиагрегационој терапији су повезани ( $p = 0,021$ ). Бинарна логистичка регресија показује да смртни исход не зависи од претходног PCI ( $p = 0,470$ ). Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да смртни исход зависи само од броја година пацијента ( $p = 0,039$ ) и од узимања антиагрегатне терапије ( $p = 0,034$ ). Odds ratio за године је 1,064 (1,003 – 1,128). Свака година више повећава ризик од смртог исхода за 6,4 %. Odds ratio за антиагрегациону терапију је 3,328 (1,093 – 10,134).



*Графикон 33. Упоредан приказ смртног исхода по групама*

---

## VII ДИСКУСИЈА

У данашње време кардиоваскуларни хирурзи се сусрећу са све више и више пацијената који су за кардиоваскуларну хируршку интервенцију после перкутане коронарне интервенције са стентом.

Ова студија, на основу креиране базе података, јасно показује да је претходна перкутана коронарна интервенција независан ризико-фактор који директно утиче на морбидитет пацијената након кардиохирушког збрињавања коронарних крвних судова.

Фактори који утичу на морбидитет и морталитет кардиохирушког пацијента се прате и проучавају још од касних осамдесетих прошлог века. У почетку су посматрани као један удружени фактор а касније као модели стратификације ризика<sup>91,92</sup>. Многе варијабле ,укључујући и перкутану коронарну интервенцију у истој хоспитализацији, проучаване су и биле дуго познате као предиктор болничког морталитета и морбидитета после хируршке реваскуларизације миокарда<sup>93-95</sup>. Утицај претходне перкутане коронарне интервенције на хируршку реваскуларизацију миокарда је био примећен код кардиохирурга у свакодневној пракси. Међутим, то није детаљно проучавано све донедавно када је све више почело да се говори о томе и да се озбиљно узима у обзир.

Године 1995., Џонсон и сарадници<sup>96</sup> су приметили негативан утицај претходног PCI на CABG. Упоређујући 234 пацијента код којих је успешно урађена PCI а касније обавезна CABG , приметили су да хируршки ризик за

време операције је био 4,0 % , значајно виши него код претходне PCI који је износио 2.8 % ( $p = 0,04$  ). Године 1996, Џонсон и сарадници<sup>97</sup> у обимном прегледу седам великих база података од 172.184 пацијената којима је урађена CABG, били су први којима је анализирана претходна PCI као ризико-фактор. У то време PCI је класификован као фактор нивоа 2, који није био јасно повезан са морталитетом и морбидитетом после хирургије. Kalaycioglu и сарадници<sup>98</sup> су 1998. године у тенденцији резултата упаривања код 80 пацијената који су прошли CABG, пронашли много горе резултате у групи пацијената са претходном PCI. У скорије време , Хассан и сарадници<sup>99</sup>, у великој студији са 6504 пацијента подвргнути CABG ( од тога 919 пацијената са претходном PCI), јасно су показали да је претходна PCI независан предиктор смртности у болници после CABG, однос шанси 1.93 ( $p = 0.003$  ). Међутим , данас и даље постоји сумња да ли је претходна PCI ризико-фактор код пацијената који се спремају за CABG.

У последњих неколико година све је већи број интервентних процедура стентовима код средње ризичних пацијената, као и код пацијената са тешком вишесудовном коронарном болести, који би требало да су PCI неадекватани<sup>100-102</sup>. Као резултат тога, постоји повећан број пацијената код којих је урађен PCI са стентом пре CABG. По литератури, вредност ове инциденце се креће од 10% до 20 %<sup>99,103,104</sup> . У овој студији група која се испитује, група са претходним PCI броји 94 пацијента што износи (9,57%). У том контексту, важно је да се преиспита клиничка релевантност претходног PCI, као и прогностичка вредност ризика код пацијената који могу да захтевају касније CABG .

---

Скорашња истраживања показују да пацијенти са PCI у историји болести имају лошију прогнозу после CABG, као и повећање кардиоваскуларних нежељених догађаја кроз даља клиничка праћења<sup>105</sup>. Вонагос и сарадници<sup>106</sup> потврдили су ове податке у студији која је имала 306 пацијената. Упоредили су групу која је имала претходну PCI на CABG са сличном групом без претходне CABG. Пацијенти са претходном PCI имали су већи болнички морталитет и морбидитет (4.4% наспрам 2.4%,  $p < 0.001$ ).

У овој студији анализирано је 906 пацијента у периоду од две године, 2011. и 2012. Од укупног броја пацијената код којих је урађен само CABG без претходне PCI (812 пацијената) морталитет на Институту за кардиоваскуларне болести Војводине износи 1,83 %. У групи са претходном PCI а затим CABG (94 пацијената) морталитет је нешто мањи али статистички незначајан 1,06%. Иако многе студије говоре у прилог да претходна PCI повећава болнички морталитет после CABG, ова студија искључује могућност да претходна перкутана коронарна интервенција повећава морталитет код пацијената код којих је после урађена хируршка реваскуларизација миокарда. Постоје и студије које говоре у прилог овој<sup>107</sup>. Уар и сарадници су анализирали 13,184 пацијената (1,457 са PCI историјом) код којих је урађена CABG после PCI и нису нашли никакву повезаност између претходне PCI и интрахоспиталног морталитета (odds ratio 1,11;  $p = 0.41$ ). Thielmann и сарадници<sup>108</sup> су анализирали 2626 пацијената код којих је урађена CABG после PCI и нашли повезаност између претходне PCI и интрахоспиталног морталитета мада, ово је било сигнификантно само у случају присуства вишеструког PCI-а.

---

Ова студија не само да осликава да не постоји повезаност морталитета и групе пацијената који су претходно имали стент па дошли на операцију, већ показује квалитет оперативне технике и изванредне резултате са којим се Институт за кардиоваскуларне болести Војводине поноси и ставља у ред најбољих.

Студија поред морталитета прати и много варијабли које осликавају квалитет операције како у једној тако и у другој групи.

Једна од најбитнијих варијабли је периоперативни инфаркт, компликација у току операције која је у директној спреси са квалитетом операције, као и са квалитетом живота пацијента после операције. Кроз ову студију је потврђено да је периоперативни инфаркт повезан са претходним PCI ( $p = 0,034$ ). Бинарна логистичка регресија показује да периоперативни инфаркт зависи од претходног PCI ( $p = 0,023$ ).

Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да периоперативни инфаркт зависи само од претходног PCI ( $p = 0,030$ ) и од повећаног BMI ( $p = 0,033$ ).

Odds ratio за претходни PCI је 1,964 (1,067 – 3,616). Претходни PCI повећава ризик од периоперативног инфаркта 96 %.

Периоперативни инфаркт се појављује чешће код пацијената који су узимали антиагрегациону терапију што има статистичку значајност ( $p=0,041$ ). Антиагрегациона терапија је повезана и са групом претходних PCI и има статистичку значајности ( $p<0,0005$ ). У групи пацијената који су имали

претходни PCI, 81,9% пацијената је користило антиагрегациону терапију, док је у другој групи само 49,0% .

Коришћење антиагрегационе терапије умногоме отежава хируршки рад и то у смислу уредне хемостазе. Једна од битних кардиохируршких компликација је крварење. Компликација као и свака друга носи са собом ризик. Код ове компликације се прво сусрећемо са великом надокнадом крвне плазме и крвних елемената а ако ни та линија одбране не успе, морамо се вратити поново у салу да се уради ревизија хемостазе. Све ово додатно повећава ризик а и сам квалитет операције.

Ревизија хемостазе и претходна PCI су повезане ( $p=0,009$ ). Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да ревизија хемостазе зависи од претходног PCI ( $p = 0.005$ ).

Odds ratio за претходни PCI је 6.702 (1.768 – 25.413). Претходни PCI повећава ризик од хемостазе око 7 пута.

Од осталих битних постоперативних компликација сигурно да заслужују и поремећаји срчаног ритма. У оквиру ових поремећаја у студији су праћене две варијабле. Једна је суправентрикуларне екстрасистоле SVES, а друга је вентрикуларне екстрасистоле VES.

SVES и претходна PCI су повезане ( $p=0,020$ ). Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да SVES зависи само од претходног PCI ( $p = 0,015$ ).

Odds ratio за претходни PCI је 1,783 (1,117 – 2.864). Пацијенти са претходним PCI имају 78 % већи ризик за SVE.

Што се вентрикуларних екстрасистола тиче, оне не само да су повезане са претходним PCI већ су статистички значајне и код одређеног пола ( $p=0,032$ ). Жене у већем проценту имају VES у постоперативном току.

Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да појава вентрикуларне аритмије зависи од претходног PCI ( $p = 0,004$ ), пола ( $p = 0,025$ ), дијабетеса ( $p = 0,027$ ) а индикативан је утицај хипертензије ( $p = 0,072$ ).

Odds ratio за PCI је 1,966 (1,244 – 3.106). Претходни PCI повећава ризик за 96.6 %.Odds ratio за пол је 0,689 (0,497 – 0,953). Мушкарци имају за 31.1 % мањи ризик од жена.Одс ратио за дијабетес је 1,414 (1,041 – 1,923). Дијабетес повећава ризик за 41.4 %.

## **1 МОГУЋИ МЕХАНИЗАМ НЕГАТИВНОГ УТИЦАЈА ПРЕТХОДНЕ PCI СА СТЕНТОМ НА CABG**

Постоји неколико могућих узрока који могу објаснити негативан утицај претходног PCI са стентом на CABG:

1. Један од њих би могла да буде тромбоза стента, која се најчешће и дешава у првих шест месеци после имплантације а најчешће после стопирања антиагрегационе терапије пред операцију. Овај ризик од инстенг тромбозе је већи када се ради о већем броју стентова, стентовима који се налазе на местима



---

бифуркације крвног суда, drug-eluting стентовима, пацијентима који су дијабетичари и бубрежни болесници<sup>109</sup>.

2. Следећи разлог може бити број анастомозираних артерија или инкомплетна реваскуларизација у овој групи пацијената. Најчешћи разлози су оклудирана артерија или оне са више стентова. Непотпуна реваскуларизација може довести до постоперативних догађаја као што су инфаркт или смрт<sup>110</sup>. У овој студији пацијенти са претходним PCI су имали мањи број коронарних анастомоза по пацијенту.

3. Потреба да се анастомоза коронарне артерија креира много дисталније него обично (због присуства стента у средњој трећини артерије) може такође да буде један од негативних утицаја на исход. На дисталном месту артерије где је једино могуће извршити бајпас, артерија има много мањи дијаметар, већи отпор протока и много је теже извести конфекцију саме анастомозе. Овај узрок је механичке природе, повезан са хируршком техником, коју је тешко квантификовати и проценити, али дефинитивно игра битну улогу у првим резултатима хируршког лечења.

4. Још један од узрока који би могао да се сврста под механичком природом јесте и сама кардиохируршка интервенција. У току саме операције, када се срце заустави, потребно је пронаћи крвни суд који треба да се бајпасира. Ако се ради о коронарној артерији задњег зида, срце треба да се окрене и уз помоћ асистента придржи у том положају како би се урадила конфекција анастомозе. У тој манипулацији лако може да се оштети крвни суд у коме се налази стент а последице могу да буду фаталне.

5. Четврти узрок може бити присуство више коронарних интервенција, оштећујући природан ток крви колатерала а самим тим проузроковајући микро инфаркте срчаног мишића. Као последица томе повећан је отпор протока крви у графтовима а смањена миокардна иригација<sup>111</sup>.

6. Озбиљност прогресије коронарне атеросклеротске болести може оправдати већи морбидитет и морталите. Пацијенти који су већ били на PCI са стентом су имали развијену артериосклеротску болест али не толико развијену као пацијенти који су прошли CABG. Када пацијенти којима је имплантиран стент дођу на операцију CABG, атеросклеротска болест је и те како напредовала<sup>112</sup>.

7. Пацијенти који у својој историји имају урађену PCI теоретски би требало да буде под много бољим кардиолошким третманом и терапијом. Ови пацијенти после перкутане коронарне интервенције би требало да долазе код свог интервентонг кардиолога, да буду праћени и што се тиче кардиолошке терапије у најоптималнијем стању. Из свега овога се намеће и размишљање да чак група пацијената која је имала претходни PCI би требало да има и боље хируршке резултате него група у којој је већина пацијената дошла право са улице.

8. У скорије време се доста проучавала ендотелијална абнормалност изазвана стентом. Постоје докази који указују да коронарни стент изазива лезије у зиду крвног суда, што доводи до ендотелијалне дисфункције са хроничним инфламаторним одговором и активацијом тромбоцита и неутрофила. Овај инфламаторни одговор као и пролиферативне абнормалности нису само ограничене на третирани крвни суд стентом. Утичу и на друге коронарне

артерије, околна ткива, укључујући миокард, што све доводи до нежељених кардиоваскуларних догађаја. Ендотелијална абнормалност крвног суда може отежати конфекцију саме коронарне анастомозе у току САВГ, што као резултат се огледа у смањеној патентости графта<sup>113-115</sup>. Овај случај је врло чест код ВМС а још више интезивнији код drug-eluting стента<sup>115</sup>.

## VIII ЗАКЉУЧАК

На основу резултата студије, може се недвосмислено закључити да претходна перкутана коронарна интервенција са стентом има сигнификантно негативан утицај на исход хируршке реваскуларизације миокарда. Овај утицај се не огледа у виду морталитета код пацијената већ у смислу компликација, морбидитета.

Пацијенти код којих је рађена прво PCI са стентом а потом хируршка реваскуларизација имају много већи проценат периоперативног инфаркта. Поред тога, стопа постоперативног крварења које доводи до поновног уласка у операциону салу и ревизије хемостазе је много већи. Бројне компликације су много више заступљене у групи са претходним PCI. Поремећаји ритма у виду суправентрикуларних и вентрикуларних екстрасистола су чешћи у овој групи. Пацијенти у групи са претходном PCI се дуже задржавају у јединици интензивног лечења

---

## IX КЛИНИЧКЕ ИМПЛИКАЦИЈЕ И МОГУЋНОСТИ ДАЉЕГ ИСТРАЖИВАЊА

Код свих пацијената се ради стратификација ризика пре хируршке процедуре. Сврха стратификације ризика је да раздвоји високоризичне пацијенте од мање ризичних.

На Институту за кардиоваскуларне болести Војводине се користи EuroScore за стратификацију ризика.

У овој дисертацији су праћени пацијенти и упоређивани по вредности EuroScore преоперативно. Пацијенти са претходном PCI су имали нижи скор преоперативно него пацијенти који су реваскуларизовани само хируршком методом. Разлог за ово треба тражити у већем броју старијих пацијената у групи пацијената без PCI као и у дијабетесу који је много више заступељен код пацијената из ове групе.

Истина, претходна PCI не утиче статистички значајно на морталитет код наступајуће хируршке реваскуларизације, она значајно мења морбидитет у односу на периоперативни инфаркт миокарда, поремећај ритма и ревизију хемостазе.

С обзиром на резултате многобројних студија у којима се доводи у питање PCI да повећава морталитет и морбидитет у односу на класичну хируршку реваскуларизацију, као и резултате из ове дисертације, можда би требало размотрити да се PCI уврсти као ризико фактор у стратификацији ризика код пацијената којима се планира хируршка интервенција.

У даљем истраживању, било би потребно проширити студију на већи број пацијената са претходном PCI који су након тога лечени хируршком реваскуларизацијом и хомогенизацијом група које према варијаблама директно утичу на исход (морталитет и морбидитет) као што су дијабетес, године старости, претходно узимање антиагрегационих лекова или статина (који директно утичу на стабилизацију атеросклеротског плака).

Исто тако треба планирати и дугорочне студије у којима ће се истраживао развој исхемичне митралне регургитације, погоршање исхемичне кардиомиопатије и време до поновног коронарног догађаја.

## X ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization; Cardiovascular diseases; Fact sheet NO 317, Septembar, 2011.
2. Nichols M, et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012.
3. Mickovski N, Jakovljević B, Lapčević M., Klasifikacija, epidemiologija, faktori rizika i primarna prevencija ishemijske bolesti srca. Srce i krvni sudovi 2011; 30(3): 145-149
4. Инциденција и моралитет од акутног коронарног синдрома у 2012, Србија. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, <http://www.batut.org.rs>
5. The Surf Report I.: Surveillance of risk factors related to non communicans diseases: Current status of global data. WHO, 2003.
6. Grundy SM, et al.: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor. Assessment equations. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1348-59.
7. Conroy R. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003.
8. Allender S, et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2008
9. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation. Aug 1 1995;92(3):657-671.
10. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. J Am Coll Cardiol. Feb 19 2003;41(4 Suppl S):15S-22S.
11. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. Circulation. Feb 15 2000;101(6):598-603.
12. Hutter JF, Soboll S. Role of fatty acid metabolites in the development of myocardial ischemic damage. Int J Biochem 1992;24(3):399-403.
13. 3. Murphy E, Cross HR, Steenbergen C. Is Na/Ca exchange during ischemia and reperfusion beneficial or detrimental? Ann N Y Acad Sci 2002;976:421-430.
14. 4. Buja LM, Entman ML. Modes of myocardial cell injury and cell death in ischemic heart disease. Circulation 1998;98(14):1355-1357.
15. 5. Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. Biochem Soc Trans 2006;34(Pt 2):232-237.
16. 6. Scarabelli TM, Knight R, Stephanou A, Townsend P, Chen-Scarabelli C, Lawrence K, Gottlieb R, Latchman D, Narula J. Clinical implications of apoptosis in ischemic myocardium. Curr Probl Cardiol 2006;31(3):181-264.
17. 7. Piper HM, Garcia-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. Cardiovasc Res 1998;38(2):291-300.

- 
18. 8. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357(11):1121-1135.
  19. 9. Halestrap AP, Kerr PM, Javadov S, Woodfield KY. Elucidating the molecular mechanism of the permeability transition pore and its role in reperfusion injury of the heart. *Biochim Biophys Acta* 1998;1366(1-2):79-94.
  20. 10. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74(5):1124-1136.
  21. Beck CS. Development of new blood supply to heart by operation. *Ann. Surg.* 1935; 102:801-13.
  22. 56. O'Shaughnessy L. Experimental method of providing collateral circulation to the heart. *J. Surg.* 1936, 23:665-70.
  23. 57. McCallister FP, Leighninger D, Beck CS. Revascularization of the heart by grafts of systemic artery into coronary sinus. *JAMA.* 1938; 137:436-2.
  24. 58. Thompson SA. Development of cardio-pericardial adhesions Following the use of talc. *Proc. Soc Exp Biol. Med.* 1939; 40:260-1.
  25. 59. Fauteux M, Palmer JH. Treatment of angina pectoris atheromatus of origin by ligation of great cardiac veins. *Can Med Assoc J* 1941; 45:295-9.
  26. Vineberg AM. Development of anastomosis between coronary vessels and transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J.* 1946; 55:117-9
  27. Sones FM Jr, Shirey EK. Cine. coronary arteriography . *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1962, 31:375-8.
  28. Bailey CP, May A, Lemmon WM. Survival after coronary endarterectomy in man. *JAMA* 1957; 164:641-6.
  29. Goetz RH, Robman M., Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis. The method nonsuture Employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1961; 41:378-86.
  30. Senning, A. Strip grafting in coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41:542-9.
  31. Kolesov VI, Potashov LV. Surgery of coronary arteries [in Russian]. *Eksp Khir Anesteziol* 1965;10:3-8.
  32. Olearchyk AS. Vasilii I. Kolesov. A pioneer of coronary revascularization by internal mammary-coronary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:13-8. [PubMed]
  33. Konstantinov IE. The last word on "a proper name for the internal mammary artery"? *Ann Thorac Surg* 1999;68:1440-1.
  34. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-9.



- 
35. Sabiston DC. The coronary circulation. *Hopkins Med J.* 1974; 134:314-29.
  36. Garrett HE, Dennis EW, De Bakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-Year-Jollow Up. *JAMA* 1973; 223:792-4.
  37. Frutkin AD, Lindsey JB, SK Mehta, JA House, Spertus JA, Cohen DJ, Rumsfeld JS, Marso SP; NCDR (National Cardiovascular Data Registry). Drug-eluting stents and the use of percutaneous coronary intervention among patients with class I indications for coronary artery bypass surgery Undergoing index revascularization: analysis from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2 (7) :614-21.
  38. Dean LS. Class I indications for coronary artery bypass graft surgery: what is the Appropriate therapy for patients with multivessel coronary disease? *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2 (7) :622-3.
  39. Hannan EL, Racz MJ, Gold J, K Cozzens, Stamato NJ, Powell T, Hibberd M, Walford G; American College of Cardiology, American Heart Association. Adherence of catheterization laboratory cardiologists to American College of Cardiology / American Heart Association Guidelines for percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery: what happens in actual practice? *Circulation.* 2010, 121 (2) :267-75.
  40. Yap CH, Yan BP, Akowuah E, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Tatoulis J, Skillington PD, Newcomb A, Mohajeri M, Pick A, Seevanayagam S, Reid CM. Does prior percutaneous coronary intervention adversely Affect early and mid-term survival after coronary artery surgery? *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2 (8) :758-64.
  41. Tran HA, Barnett SD, Hunt SL, Chon A, Ad N. The effect of previous coronary artery stenting on short-and intermediate-term outcome after surgical revascularization in Patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009, 138 (2) :316-23.
  42. Hassan A, Buth KJ, RJ Baskett, IS Ali, Maitland A, Sullivan JA, Ghali WA, Hirsch GM. The association between prior percutaneous coronary intervention and short-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2005, 150 (5) :1026-31.
  43. Thielmann M, Leyh R, Massoudy P, Neuhäuser M, Aleksic I, Kamler M, et al. Prognostic significance of multiple previous percutaneous coronary interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2006;114(1 Suppl):I441-7.
  44. Massoudy P, Thielmann M, Lehmann N, Marr A, Kleikamp G, Maleszka A, et al. Impact of prior percutaneous coronary intervention on the outcome of coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(4):840-5.

- 
45. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2004, 25 (19) :1679-87.
  46. Gomes WJ, E. Buffolo Coronary stenting and inflammation: implications for Further surgical and medical treatment. *Ann Thorac Surg*. 2006, 81 (5) :1918-25.
  47. Gomes WJ, Giannotti-Filho O, Hossne NA Jr, Catani R, E. Buffolo Inflammatory reaction after sirolimus-eluting stent implant. *Ann Thorac Surg*. 2005, 80 (5):1903-4.
  48. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007, 115 (8) :1051-8.
  49. Dallan LA, Gowdak LH, Lisboa LA, Milanez AM, Platania F, Moreira LF, Stolf NA. Modification of an old procedure (Vineberg) in the stem cell was: a new strategy? *Arq Bras Cardiol*. 2009, 93 (5): E79-81.
  50. Kolessov VI Mammary artery-coronary artery anastomosis the method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976, 54:535-44.
  51. JR Morris GC, Howell JF, Crawford S, Reul GJ, Chapman DW, Beazley HL, Winters WL, Petersom PK. The distal coronary bypass. *Ann Surg*. 1970, 172:652-62.
  52. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. (Letters) *Lancet*. 1978; 4:263.
  53. Detre, K. , Holubkov, R. , Kelsey, S. , And tHE Co-Investigators of the National Heart, Lung, and Blood Intitute's percutaneous Transluiminal Coronary Angioplasty Registry. Percutaneous coronary transluminal angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. *N. Engl. J. Med* 1988; 318:265-70.
  54. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 1993, 341 (8845) :573-80.
  55. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST) King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ. A randomized trial Comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1994, 331 (16) :1044-50.
  56. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. The randomized Compared study of coronary angioplasty with bypass surgery in pacientes with symptomatic multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 1994, 331 (16) :1037-43.

- 
57. Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation. CABRI Trial Participants. First year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet*. 1995, 346 (8984) :1179-84.
  58. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in pacientes with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996, 335 (4) :217-25.
  59. King III, SB. The development of interventional cardiology. *J. Am Col. Cardiol.* 1998, 31:64 B-88B.
  60. U Sigwart, J Purl, Mirkovitch V, Joffre F, L. Kappenberger Intravascular to Prevent and stent occlusion after transluminal reestenosis angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316:701-6.
  61. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995, 91:1676-88.
  62. Barragan, P. , Sainsous, J. , Silvestri, M. , Bouvier JL, Comet, B. ; Simeoni, JB; Charmasson, C. , Bremondy, M. Ticlopidine and subcutaneous heparin to an alternative regimen Following coronary stenting. *Cathet. Cardiovasc. Diag.* 1994; 32:133-8.
  63. Sousa AG, Mattos LA, Campos Neto CM, Carvalho HG, Stella FP, Nunes G. Percutaneous myocardial revascularization procedures in Brazil in 1996 - 1997 Compared to the 1992-1993 period: the report of the National Registry - National Center for Cardiovascular Interventions (CENIC)]. *Arq Bras Cardiol.* 1998, 70: 423-30.
  64. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, J Fajadet Ban HE, Perin M, et al. The randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002, 346: 1773-80.
  65. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C., et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in pacientes with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
  66. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, FD Kolodgie, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006, 48: 193-202.
  67. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, C Mueller, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006, 48: 2584-91.

- 
68. Sastry S, Morice MC. Are drug-eluting stents safe and effective in the long term? *Arq Bras Cardiol.* 2010, 95 (5) :663-70.
  69. Patrick W. Serruys, MD, Ph.D., Marie-Claude Morice, MD, A. Pieter Kappetein, MD, Ph.D., Antonio Colombo, MD, David R. Holmes, MD, Michael J. Mack, MD, Elisabeth Stähle, MD, Ted E. Feldman, MD, Marcel van den Brand, MD, Eric J. Bass, BA, Nic Van Dyck, RN, Katrin Leadley, MD, Keith D. Dawkins, MD, and Friedrich W. Mohr, MD, Ph.D. SYNTAX for the Investigators. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009, 360:961-972
  70. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, Newman MF, Reves JG, Anderson RW, Califf RM. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996, 111 (5) :1013-25.
  71. ACC / AHA 2004 - Guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines (committee to update the 1999 Guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation.* 2004, 110 (14): e340-437.
  72. ESC 2006 Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology.; ESC Committee for practice guidelines (CPG). *Eur Heart J.* 2006 Jun, 27 (11) :1341-81.
  73. ACCF / SCAI / STS / AATS / AHA / ASNC 2009 Appropriateness criteria for coronary revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2009, 53 (6) :530-53.
  74. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of CAD. *EuroInterv* 2005; 1: 219-227.
  75. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-225.
  76. CABRI Trial: First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). *Lancet* 1995 Nov 4; 346(8984): 1179-84

- 
77. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet*. 1993 Mar 6;341(8845):573-80.
  78. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):1116-21.
  79. Angiographic follow-up results of a randomized study on angioplasty versus bypass surgery (GABI trial). GABI Study Group. *Eur Heart J*. 1996 Aug;17(8):1192-8.
  80. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Dec;26(7):1600-5.
  81. Three-year follow-up of the argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI). *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 27, Issue 5, April 1996, Pages 1178–1184
  82. The Final Analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):575-581. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.082
  83. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Sep 28;360(9338):965-70.
  84. Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation*. 2010; 122: 949-957
  85. AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(11):1951-1954. doi:10.1016/S0735-1097(02)02560-3
  86. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ and others. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass graft-ing for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72
  87. Kappetein AP. Optimal revascularization strategy in patients with three-vessel disease and/or left main disease: The 2-year Outcomes of the SYNTAX Trial. The European Society of Cardiology (ESC) 2009.
  88. Kapur A. CARDia trial (Coronary Artery Revascularisation in Diabetes). European Society of Cardiology (ESC) Congress September 2008.

- 
89. Serruys PW, Lemos PA, van Hout BA. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularisation Therapies Study part II (ARTS II). *Heart*. 2004;90:995-8.
  90. Rodriguez AE, Maree AO, Mieres J, Berrocal D, Grinfeld L, Fernandez-Pereira C, Curotto V, Rodriguez-Granillo A, O'Neill W, Palacios IF. Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. *Eur Heart J*. 2007;28:2118-25.
  91. Oliveira, SA.; Zerbini, EJ.; Barchi, CA.; Marrara, JP.; Carvalho, VB.; Mady, C.; Armelin, E., Castillo, J.; Macruz, R., Pileggi, F. Intermediate syndrome, results of surgical treatment. *Arq Bras Cardiol* . 1975; 28:89-98.
  92. Buffolo, E., Andrade JCS; Succi, JE; Lion, LEV; Cueva, C, White, JNR; C. Gallucci Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. Description of technique and early results . *Arq Bras Cardiol*.1982;38:365-73.
  93. Buffolo, E; Andrade, JCS; Succi, J; Lion, LEV; C. Gallucci Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surgeon*. 1985; 33:26-9.
  94. Benetti FJ. Direct coronary surgery with saphenous vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest. *J Cardiovasc Surg*. 1985, 26:217-22.
  95. Benetti FJ, Naselli G, M Wood, L. Geffner Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Experience in 700 patients. *Chest* 1991; 100:312-6.
  96. Rivetti LA; Gandra SMA; Silva AMRP; Campagnucci VP. Myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass, using a intracardiac shunt: 12 years' experience. *Rev Bras Cir Cardiovasc* . 1997, 12 (3) :226-32.
  97. Stanbridge R, GV Symons; Banwell PE. Minimal-access surgery for coronary artery revascularisation. (Letter). *Lancet* 1995, 346:837.
  98. Benetti FJ, Ballester C; Sani G, P Doonstra; Grandjean J. Video assisted coronary bypass surgery. *J. Card. Surg*. 1995, 10:620-5.
  99. AM Calafiore, GD Angelini, J Bergsland, TA Salerno Minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg*. 1996, 62:1545-8.
  100. Nataf P. Lima L, Regan M; Benarim S; Pavie A, Cabrol C; Gandjbakch, I. Minimally invasive coronary surgery with thoracoscopic internal mammary artery dissection: surgical technique. *J. Card. Surg*. 1996, 11:288-92.
  101. Borst C, Jansen EWL; Tulleken CAF; Grundeman PF; Beck HJM; Dongen JWF; Hodde KC; Bredee JJ. Coronary artery bypass grafting without

- 
- cardiopulmonary bypass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device ('Octopus'). *J. Am Coll. Cardiol.* 1996, 27:1356-64.
102. Subramanian VA; McCabe JC, Geller CM. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: two-year clinical experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1997, 64:1648-55.
103. And Buffolo; Gerola LR. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass through sternotomy and minimally invasive procedure. *Int J Cardiol.* 1997, 62 (Suppl I): S89 - S 93.
104. Jatene F; Fernandes PMP; Hayata ALS; Arbulu HEV; Stolf NAG; Oliveira SA; Kalil R; Hueb W; Jatene AD. VATS for complete dissection of Lima in minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1997, 63 (Suppl): S 110 - 13.
105. Braile DM, Leal JCF.; Soares MJ; Godoi MF; Paiva O; Junior OP; Brandi AC; Braile MCVB; Avanci LE; Zaiantchick M. Revascularization grafting with minimally invasive surgery (MIDCAB): results in 46 patients. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 1998, 13:194-7.
106. Oliveira SA, Lisbon LA, LA Dallan, SO Rojas, Poli de Figueiredo LF. Minimally invasive single-vessel coronary artery bypass with the internal thoracic artery and early postoperative angiography: midterm results of a prospective study in 120 consecutive patients. *Ann Thorac Surg.* 2002, 73 (2) :505-10.
107. Lisbon LA, LA Dallan, De Figueiredo LF, Molnar L, Filho EM, Ramires JA, SA De Oliveira. A prospective comparison of Doppler echocardiography and postoperative angiography in the assessment of left internal thoracic artery graft in 72 patients submitted to minimally invasive direct coronary artery bypass. *Heart Surg Forum.* 2002; 5 Suppl 4: S362-77.
108. Mohr FW, Falk V Diegeler A, Walther T Gummert JF, Bucarius J Jacobs S, Autschbach R. Computer-enhanced "robotic" cardiac surgery: experience in 148 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001, 121 (5) :842-53.
109. Kappert U, Schneider J, Cichon R, V Gulielmos, Tugtekin SM, Nicolai J, Matschke K, Schueler S. Development of robotic enhanced endoscopic surgery for the treatment of coronary artery disease. *Circulation.* 2001, 104 (12 Suppl 1): I102-7
110. Bonatti J, Schachner T, Bernecker O, The Chevtchik, Bonaros N, Ott H, Friedrich G, Weidinger F, Laufer G. Robotic totally endoscopic coronary artery bypass: program development and learning curve issues. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004, 127 (2) :504-10.

- 
111. Bonatti J, Schachner T, Bonaros N, Oehlinger A, Wiedemann D, E Ruetzler, Weidinger F, Kolbitsch C, G Feuchtner, Zimrin D, Friedrich G, Pachinger O, Laufer G. Effectiveness and safety of full endoscopic left internal mammary artery bypass graft to the left anterior descending artery. *Am J Cardiol.* 2009, 104 (12) :1684-8.
  112. Kappert U, Tugtekin SM, Cichon R, Braun M, Matschke K. Robotic totally endoscopic coronary artery bypass: a word of caution implicated by a five-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008, 135 (4) :857-62.
  113. Ryan TJ, Faxon, DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King III, SB; Loop, FD; Petersom, KL, Reeves TJ, Williams, DO, JR Winters, W. L. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1988; 78:486-502.
  114. Detre, K. , Holubkov, R. , Kelsey, S. , And tHE Co-Investigators of the National Heart, Lung, and Blood Intitute's percutaneous Transluiminal Coronary Angioplasty Registry. Percutaneous coronary transluminal angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. *N. Engl. J. Med* 1988; 318:265-70.
  115. King III, SB. The development of interventional cardiology. *J. Am Col. Cardiol.* 1998, 31:64 B-88B.