

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Miroslav D. Miličić

**KARDIOPROTEKTIVNI EFEKAT
UDALJENOG ISHEMIJSKOG
PREKONDITIONIRANJA TOKOM
HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE
MIOKARDA U AKUTNOM
KORONARNOM SINDROMU BEZ ST
ELEVACIJE**

Doktorska Disertacija

Beograd, 2019.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY**

Miroslav D. Miličić

**CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF
REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING
DURING SURGICAL
REVASCULARIZATION IN ACUTE
CORONARY SYNDROME WITHOUT ST
ELEVATION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019.

MENTOR:

Prof. dr Predrag Milojević, kardiohirurg, Institut za Kardiovaskularne Bolesti „Dedinje“,
Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR:

Doc. dr Ivan Soldatović, Institut za Medicinsku Statistiku i Informatiku, Medicinski
Fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Miodrag Perić, kardiohirurg, Institut za Kardiovaskularne Bolesti „Dedinje“,
Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Miomir Jović, anesteziolog, Institut za Kardiovaskularne Bolesti „Dedinje“,
Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu

Doc. dr Radoslav Romanović, internista-kardiolog, Vojnomedicinska Akademija,
Medicinski Fakultet Univerziteta Odbrane u Beogradu

Na početku, želim da se zahvalim:

- ❖ *Mentoru Prof. dr Predragu Milojeviću* na ukazanom poverenju i podršci ne samo tokom izrade teze nego i u mnogim drugim situacijama;
- ❖ *Komentoru Doc. dr Ivanu Soldatoviću* veliko HVALA! na konstantnoj nesebičnoj pomoći, razumevanju i podršci tokom izrade ove teze;
- ❖ Članovima komisije *Prof. dr Miodragu Periću, Prof. dr Miomiru Joviću* i *Doc. dr Radoslavu Romanoviću* na pomoći i sugestijama pri oblikovanju konačne verzije disertacije;
- ❖ *Dr Milanu Milojeviću* na drugarskoj pomoći i savetima;
- ❖ *Ass. dr Petru Vukoviću* na savetima i sugestijama;
- ❖ *Kolegama kardiohirurzima, anesteziolozima, lekarima u intenzivnoj nezi, perfuzerima i medicinskim sestrama* IKVB „Dedinje“ na pomoći pri uzimanju uzoraka i prikupljanju podataka;
- ❖ *Zaposlenima u biohemijskoj laboratoriji* IKVB „Dedinje“;
- ❖ *Roditeljima i bratu* na podršci i interesovanju;
- ❖ Na kraju, najveću zahvalnost dugujem svojoj porodici, *ćerki Ani, sinu Marku* i *supruzi Vesni* na безусловnoj podršci, veri i razumevanju tokom svih ovih godina!

Posvećeno Ani, Marku i Vesni

Kardioprotektivni efekat udaljenog ishemijskog prekondicioniranja tokom hirurške revaskularizacije miokarda u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije

SAŽETAK

Cilj: Ranije studije su prikazale kontroverzne rezultate protektivnog dejstva udaljenog ishemijskog prekondicioniranja (RICP) na ishemični miokard u različitim populacijama bolesnika tokom kardiohirurških operacija. Cilj ovog rada je da prikaže efekte udaljenog ishemijskog prekondicioniranja na rane rezultate hirurške revaskularizacije miokarda u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez ST segment elevacije (NSTEMI AKS).

Metode: Ova studija obuhvatila je 60 bolesnika koji su randomizovani u dve grupe: Grupa 1 koja je tretirana sa RICP i Grupa 2 bez RICP (kontrolna grupa). Poređeni su pre, intra i postoperativni klinički parametri ali je glavni cilj miokardna lezija koja se odražava kroz vrednosti koncentracije Troponina I merenih preoperativno i 1, 6, 12, 24, 48 i 72h postoperativno. Sekundarni ciljevi su bili hemodinamski parametri, krvarenje, vreme lečenja u jedinici intenzivne nege i mortalitet.

Rezultati: Grupe 1 i 2 su bile slične po preoperativnim karakteristikama kao što su životna dob, NYHA klasa, EuroSCORE II, ejekciona frakcija leve komore i u zastupljenosti trosudovne koronarne bolesti. Vreme kardiopulmonalnog bajpasa (86.90 ± 29.60 vs 66.47 ± 20.90 , $p=0.003$), vreme klemovanja aorte (57.50 ± 18.32 vs 46.37 ± 14.78 , $p=0.012$) i broj graftova ($3.5(3-4)$ vs $2.83(2-3)$, $p<0.001$) bili su različiti. Ostale intra i postoperativne varijable se nisu razlikovale među grupama. Nije bilo razlike u vrednostima C reaktivnog proteina (CRP) i postoperativnih hemodinamskih parametara. Vrednosti Troponina I su ispitivane u sedam vremenskih intervala i nisu pokazale značajnu razliku među grupama (preoperativno 0.61 ± 1.45 vs 0.79 ± 1.95 ; 1h 2.15 ± 4.67 vs 1.14 ± 1.33 ; 6h 4.59 ± 6.36 vs 3.39 ± 2.79 ; 12h 3.59 ± 2.68 vs 3.87 ± 3.65 ; 24h 2.94 ± 3.02 vs 4.00 ± 4.60 ; 48h 1.71 ± 1.67 vs 2.13 ± 2.32 i 72h postoperativno 1.18 ± 1.40 vs 1.24 ± 1.45). Takođe nije bilo značajne razlike u pojavi neželjenih događaja, dužini trajanja bolničkog lečenja i mortalitetu među grupama.

Zaključak: Udaljeno ishemijsko prekondicioniranje tokom hirurške revaskularizacije miokarda u akutnom koronarnom sindromu bez ST segment elevacije ne obezbeđuje bolju

protekciju miokarda i hemodinamske karakteristike ali su neophodne veće randomizovane studije da bi se dokazao pravi efekat RICP.

Ključne reči: udaljeno ishemijsko prekondicioniranje, aortokoronarni bajpas, akutni koronarni sindrom, Troponin,

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiohirurgija

Cardioprotective effect of remote ischemic preconditioning during surgical revascularization in acute coronary syndrome without ST elevation

ABSTRACT

Objectives: Previous studies have shown controversial results of the protective effect of remote ischemic preconditioning (RICP) on ischemic myocardium in different patient populations during cardiac surgery. The aim of this study was to assess effects of remote ischemic preconditioning on early outcomes in patients undergoing coronary bypass surgery (CABG) following acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation (NSTEMI ACS).

Methods: This trial included 60 patients randomized into two groups: Group 1 received RICP and Group 2 had no RICP (control group). Pre, intra and postoperative clinical parameters were compared but primary endpoint was myocardial injury reflected as the value of Troponin I (cTnI) measured preoperatively and 1, 6, 12, 24, 48 and 72h postoperatively. The secondary endpoints were hemodynamic parameters, blood loss, intensive care unit (ICU) stay and mortality.

Results: Groups 1 and 2 were similar regarding preoperative characteristics including age, NYHA class, EuroSCORE II, left ventricular ejection fraction and the presence of triple vessel coronary disease. Cardiopulmonary bypass time (86.90 ± 29.60 vs 66.47 ± 20.90 , $p=0.003$), cross clamp time (57.50 ± 18.32 vs 46.37 ± 14.78 , $p=0.012$) and number of conduits ($3.5(3-4)$ vs $2.83(2-3)$, $p<0.001$) were different. Other intra and postoperative variables did not differ between groups. There were no differences in C reactive protein (CRP) levels and postoperative hemodynamic parameters. Troponin values were examined at seven time points and revealed no significant differences between groups (preoperatively 0.61 ± 1.45 vs 0.79 ± 1.95 ; 1h 2.15 ± 4.67 vs 1.14 ± 1.33 ; 6h 4.59 ± 6.36 vs 3.39 ± 2.79 ; 12h 3.59 ± 2.68 vs 3.87 ± 3.65 ; 24h 2.94 ± 3.02 vs 4.00 ± 4.60 ; 48h 1.71 ± 1.67 vs 2.13 ± 2.32 and 72h postoperatively 1.18 ± 1.40 vs 1.24 ± 1.45). Furthermore, there were no significant differences in adverse events, hospital stay and mortality between groups.

Conclusions: Treatment with RICP during CABG following NSTEMI ACS did not provide better myocardial protection and hemodynamics characteristics but further larger

randomized studies are needed to prove its real value.

Keywords: remote ischemic preconditioning, coronary bypass, acute coronary syndrome, Troponin

Research area: Medicine

Special topic: Cardiac Surgery

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Akutni koronarni sindrom	1
1.2. Hirurška revaskularizacija miokarda u NSTEMI	3
1.3. Protekcija miokarda	10
1.4. Udaljeno ishemijsko prekondicioniranje	12
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	15
3. METODOLOGIJA	16
3.1. Vreme i mesto istraživanja	16
3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja	16
3.3. Klinička metodologija	19
3.3.1. Protokol operativnog postupka.....	19
3.3.2. Protokol postoperativnog lečenja	21
3.4. Prikupljanje podataka i analiza	22
3.4.1. Hemodinamska merenja	22
3.4.2. Biohemijski parametri	23
3.4.3. Operativni tok i postoperativno praćenje	24
3.4.4. Statistička analiza	25
4. REZULTATI	26
4.1. Profil studije – randomizacija	26
4.2. Demografski podaci	27
4.3. Opis i analiza preoperativnih kliničkih varijabli	30
4.4. Opis i analiza intraoperativnih i postoperativnih kliničkih varijabli	37
4.4.1. Pokazatelji toka operativnog postupka.....	37
4.4.2. Pokazatelji postoperativnog toka i komplikacija.....	40
4.4.3. Opis i analiza hemodinamskih parametara.....	50
4.4.4. Pokazatelji protekcije miokarda i oštećenja srčanog mišića	57
5. DISKUSIJA	64
6. ZAKLJUČCI	77
7. LITERATURA	78

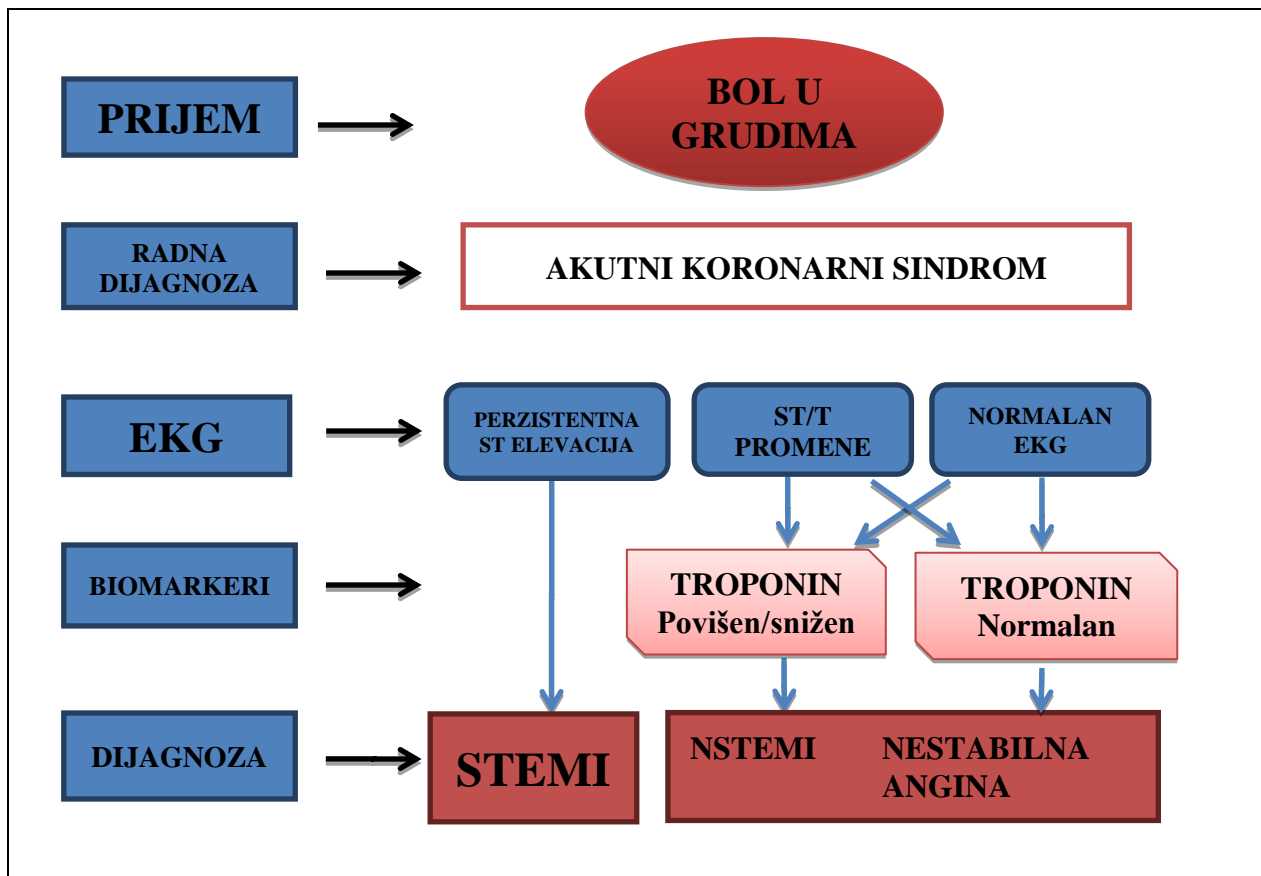
1. UVOD

1.1. Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom (AKS) je kliničko stanje uzrokovano akutnom ishemijom miokarda i obuhvata nestabilnu anginu pektoris i infarkt miokarda⁽¹⁾. Njihovo međusobno razlikovanje temelji se na laboratorijskoj potvrdi ili isključivanju nekroze miokarda tj. povišenim (infarkt miokarda) ili normalnim vrednostima u serumu (nestabilna angina pektoris) srčanog troponina T ili I (cTnT, cTnI) i/ili MB-frakcije kreatin kinaze (CK)^(1,2). Glavni simptom koji pokreće dijagnostički i terapijski algoritam u bolesnika sa suspektim AKS je bol u grudima – stenokardija^(1,2). U zavisnosti od elektrokardiografskih promena (EKG) bolesnici sa AKS se svrstavaju u dve grupe:

1. STEMI AKS (eng. ST-Elevation Myocardial Infarction) – Bolesnici sa bolom u grudima i perzistentnom ST segment elevacijom (>20 min)
2. NSTEMI AKS (eng. Non ST-Elevation Myocardial Infarction) – Bolesnici sa bolom u grudima ali bez perzistentne ST segment elevacije (EKG promene uglavnom prikazuju depresiju ST segmenta ili inverziju T talasa ili aplatirane T talase ili nemaju EKG promena)^(1, 2) (Slika 1.).

Nestabilna angina se definiše kao ishemija miokarda u miru ili minimalnom naporu bez nekroze kardiomiocita^(1,2). S obzirom na veliki rizik prelaza nestabilne angine pektoris u infarkt miokarda, a budući da je za biohemijsku potvrdu i definitivnu dijagnozu infarkta miokarda (vrednost serumskog troponina) potrebno čekati više od sat vremena od početka simptoma neophodno je što pre, već na osnovu kliničkog nalaza (anamnestički podaci o bolu) i EKG zapisa (odsustvo perzistentne ST elevacije) postaviti dijagnozu NSTEMI AKS i odmah sprovesti adekvatno lečenje⁽¹⁾.



Slika 1. Dijagnostički algoritam AKS

Infarkt miokarda predstavlja izumiranje ćelija srčanog mišića koje je nastalo naglim prekidom protoka krvi kroz jednu ili više koronarnih arterija usled ateroskleroze, tromboze ili embolije. Prema preporukama vodećih Evropskih i Američkih kardioloških udruženja (European Society of Cardiology /ESC/ i American College of Cardiology /ACC/) dati su kriterijumi za definisanje infarkta miokarda^(1,2). Termin infarkt miokarda se može upotrebiti ako postoji dokaz o nekrozi srčanog mišića uzrokovan ishemijom miokarda i uz prisustvo jednog od sledećih kriterijuma:

- porast vrednosti kardiospecifičnih enzima uz ishemiju miokarda praćenu:
 - simptomima ishemije ili
 - novonastalim EKG promenama koje ukazuju na ishemiju (nove promene ST-T segmenta ili novonastali blok leve grane /LBBB/) ili
 - pojava patološkog Q talasa u EKG ili

- dijagnostikovani novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novi ispad u kinetici zidova;
- iznenadna, neočekivana srčana smrt uključujući srčani zastoj sa simptomima koji ukazuju na ishemiju miokarda udruženu sa novonastalim promenama ST-T segmenta ili LBBB i/ili dokaz o svežoj trombozi na koronarografiji ili autopsiji ali smrt koja se dešava pre ili za vreme pojave porasta kardiospecifičnih enzima u uzorcima krvi;
- ako postoji trostruko povećanje vrednosti kardiospecifičnih enzima tokom trajanja perkutane koronarne intervencije (PCI) može se reći da je nastao periproceduralni infarkt izazvan PCI-om;
- ako postoji petostruki porast vrednosti kardiospecifičnih enzima uz novi patološki Q talas ili novi blok leve grane, ili angiografski verifikovana novonastala okluzija nativne koronarne arterije ili grafta ili dokazan gubitak vijabilnosti miokarda ili ispad u kinetici može se reći da je nastao perioperativni infarkt tokom aortokoronarne bypass hirurgije (CABG)^(1,2).

1.2. Hirurška revaskularizacija miokarda u NSTEMI

Nakon postavljanja dijagnoze NSTEMI na osnovu kliničke slike (tipičan bol u grudima), EKG promena i laboratorijskih analiza (biomarkeri) neophodno je odmah uraditi koronarnu angiografiju i postaviti indikaciju za definitivni tretman⁽¹⁾. Pre toga je neophodan adekvatan medikamentni tretman kojim se smanjuje potreba miokarda za kiseonikom i istovremeno poboljšava snabdevanje (kiseonik, eventualno nitrati za kontrolu krvnog pritiska, beta blokatori za kontrolu srčane frekvence i pritiska)^(3,4,5). Administriraju se inhibitori funkcije trombocita (Aspirin, Clopidogrel, Ticagrelor)^(6,7,8), antikoagulantni lekovi (Heparin ili niskomolekularni heparin)⁽⁹⁾. Takođe postoje precizne indikacije za eventualno tretiranje ovih bolesnika oralnim antikoagulantnim lekovima (bolesnici sa veštačkim zaliscima, sa atrijalnom fibrilacijom ili ranijim venskim tromboembolizmom)⁽¹⁰⁾. Invazivna koronarna angiografija zauzima ključno mesto u donošenju odluke o definitivnom tretmanu bolesnika sa NSTEMI⁽¹¹⁾. Veliki broj ovih bolesnika se podvrgava

perkutanim transluminalnim koronarnim angioplastikama (PTCA) sa implantacijom stenta gde novije generacije DES stentova (eng. Drug Eluting Stent) u ovoj grupi bolesnika imaju prednost u odnosu na BMS stentove (eng. Bare Metal Stent) uz neophodnu dvojnju antiagregaconu terapiju (DAPT – eng. Dual Antiplatelet Therapy) tokom narednih 12 meseci^(12,13,14). Glavne prednosti PCI su brže rešavanje “culprit” koronarne lezije (lezija odgovorna za novonastalu ishemiju), manja incidenca cerebrovaskularnih komplikacija i izbegavanje štetnih efekata vantelesnog krvotoka⁽¹⁵⁾. Međutim, hirurško lečenje ovih bolesnika ima određenih prednosti:

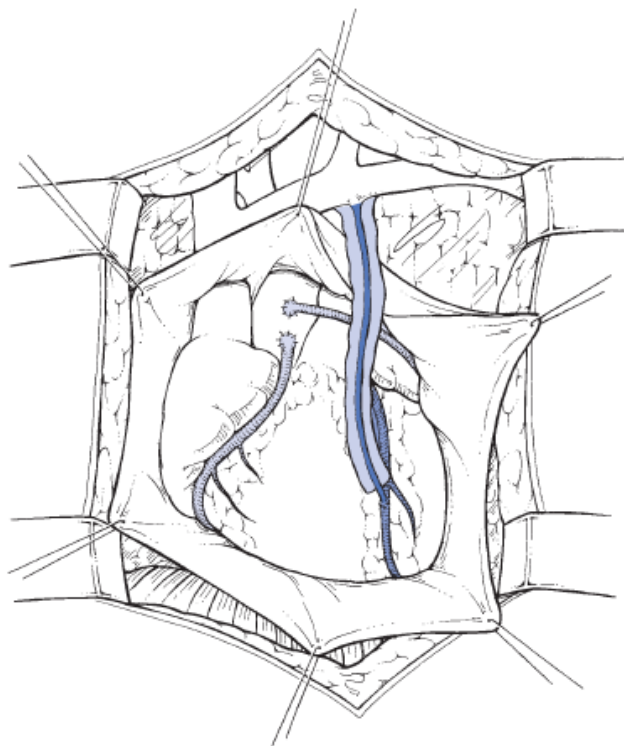
1. obezbeđuje definitivnu revaskularizaciju sa dugoročnom prohodnošću premoštenog segmenta (90% prohodnih LIMA graftova nakon 10 godina);
2. mogućnost kompletne revaskularizacije i tretmana više sudova i više lezija što je naročito značajno u slučajevima višesudovne bolesti ili kardiogenog šoka zbog uspostavljanja adekvatne kolateralne cirkulacije⁽¹⁶⁾;
3. teške distalne lezije se mogu takođe tretirati;
4. mogućnost kontrole reperfuzije zbog eventualnog nastanka reperfuzione lezije;
5. zaustavljanje progresije ishemije i nekroze i smanjivanje zone infarktne regije^(17,18,19).

Optimalno vreme za operaciju je važan momenat u strategiji koji može unaprediti ishod hirurškog lečenja bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (vreme koje je proteklo od infarkta do revaskularizacije, tzv. „timing“)⁽²⁰⁾. Optimalno vreme za hiruršku revaskularizaciju nakon akutnog infarkta je i dalje kontroverzno pitanje i u literaturi se ovaj interval proteže od hitne operacije do revaskularizacije u roku od 30 dana nakon infarkta miokarda⁽²¹⁾. Praktični značaj rane revaskularizacije je u sprečavanju ekspanzije infarktne regije i remodelovanja leve komore (LK) te eventualnog nastanka postinfarktne aneurizme LK i moguće rupture^(19,22).

Krvarenje - bolesnici sa AKS se, kao što je rečeno, tretiraju dvojnjom antiagregacionom terapijom (DAPT) u cilju prevencije mortaliteta i rekurentne ishemije^(7,8). Tek nakon učinjene koronarne angiografije donosi se odluka o vrsti revaskularizacije miokarda. U

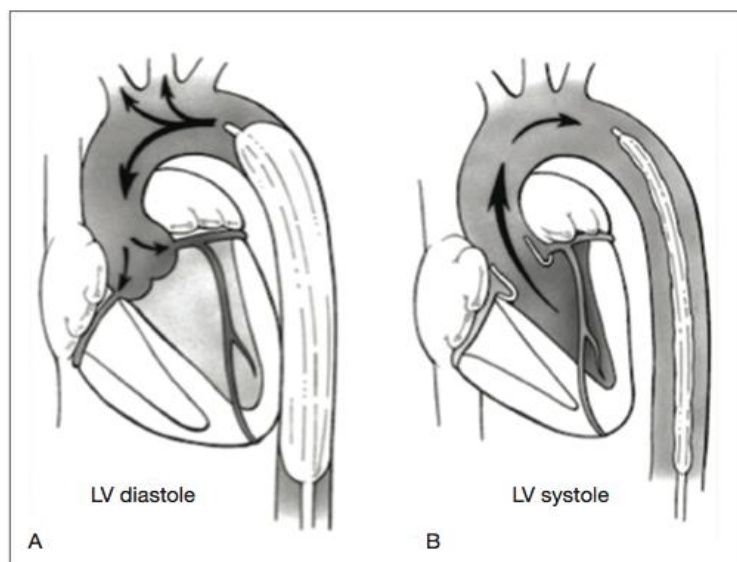
bolesnika u kojih je indikovana hirurška revaskularizacija miokarda (CABG) može doći do povećanog postoperativnog krvarenja i razvoja komplikacija vezanih za krvarenje^(23,24). Specifičnost hirurškog lečenja ovih bolesnika se najpre ogleda u teškom balansiranju između rizika od novonastale ishemije i potencijalnog krvarenja zbog preoperativnog tretiranja bolesnika antitrombocitnom terapijom. Najveći broj studija koje su se bavile analizom ovog problema preporučuje prekid DAPT u trajanju od najmanje 5 dana pre CABG^(25,26). Međutim, u nekim slučajevima neophodno je bolesnika hitno operisati zbog potencijalnih komplikacija koje mogu nastati nakon akutnog infarkta miokarda. U više studija je prikazano da je učestalost reoperacija zbog povećanog postoperativnog krvarenja u ovih bolesnika i do šest puta veća^(27,28). Iz tih razloga neophodno je u lečenje uključiti i službu transfuzije jer ovi bolesnici postoperativno zahtevaju mnogo više transfuzija krvi, trombocita, krioprecipitata i sveže zamrznute plazme⁽²⁹⁾.

Izbor graftova - Strategija izbora graftova se ne razlikuje kod ovih bolesnika u odnosu na elektivne slučajeve. Korišćenje grafta unutrašnje grudne arterije (LIMA, RIMA) nije povezano sa povećanim brojem postoperativnih komplikacija u odnosu na korišćenje venskih graftova tako da se skoro uvek može koristiti^(30,31). Dokazana superiornost LIMA grafta u smislu dugoročne prohodnosti dovela je do sve veće upotrebe više arterijskih graftova u hirurškoj revaskularizaciji miokarda gde su najčešće korišćene obe unutrašnje grudne arterije (BIMA) i radijalna arterija^(32,33). Za pripremu ovih graftova ipak je potrebno više vremena i tehnički je zahtevnije kreiranje anastomoza što hirurge najčešće navodi na izbor „zlatnog standarda“ u ovim hitnim slučajevima: LIMA se anastomozira sa prednjom descendentnom granom (LAD) a ostale koronarne arterije sa venskim graftovima.



Slika 2. “Zlatni standard” u hirurškoj revaskularizaciji miokarda: LIMA graft se anastomozira sa LAD a ostale koronarne arterije se premošćuju venskim graftovima

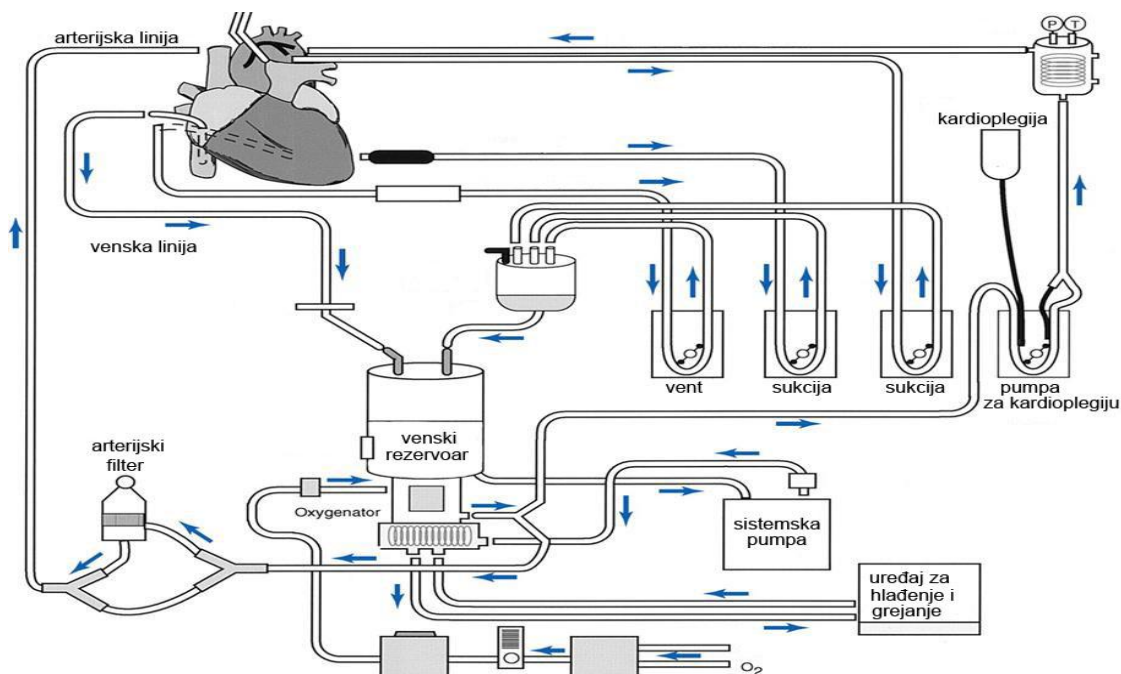
Intraaortna balon pumpa (IABP) – preoperativno plasiranje intraaortne balon pumpe udruženo sa ranom revaskularizacijom poboljšava dugotrajno preživljavanje naročito u odabranim slučajevima gde postoji oštećena funkcija leve komore i sindrom niskog srčanog minutnog volumena (low cardiac output syndrome)⁽³⁴⁾. Ovo je naročito značajno za hemodinamsku stabilizaciju bolesnika sa mehaničkim komplikacijama nakon STEMI kao što su ventrikularni septalni defekt, akutna mitralna insuficijencija i ventrikularne aritmije kao i u bolesnika u kardiogeom šoku^(35,36,37). U nekim slučajevima neophodno je plasiranje IABP za vreme hirurške revaskularizacije tokom trajanja vantelesnog krvotoka radi poboljšanja funkcije „ošamućenog“ reperfundovanog miokarda. Potencijalne komplikacije plasiranja IABP u smislu krvarenja ili ishemije ekstremiteta ne razlikuju se po učestalosti u odnosu na elektivne slučajeve⁽³⁸⁾.



Slika 3. Mehanizam delovanja IABP – insuflacija balona za vreme dijastole i desuflacija za vreme sistole leve komore poboljšava koronarnu perfuziju

Vantelesni krvotok - Hirurška revaskularizacija miokarda uz primenu vantelesnog krvotoka je još uvek standardna procedura u bolesnika sa NSTEMI^(16,17,18,19). To podrazumeva uobičajenu arterijsku kanulaciju ascedentne aorte i vensku kanulaciju desne pretkomore nakon opšte heparinizacije. Za vreme trajanja srčanog aresta nakon klemovanja aorte i administriranja kardioplegičnog rastvora neophodna je dekompresija leve komore u cilju smanjenja oštećenja miokarda zbog rastezanja, smanjenja tenzije zida komore i smanjenja potrebe za kiseonikom⁽³⁹⁾. Ovo se postiže tzv. ventovanjem ascedentne aorte a uz to se često plasira i dodatni vent u levu pretkomoru kroz desnu gornju plućnu venu ili vrh leve komore. Takođe, sistemsko hlađenje bolesnika i lokalno hlađenje srca dodatno smanjuju potrošnju energije. Administriranje kardioplegičnog rastvora u ascedentnu aortu nakon klemovanja zaustavlja srce u dijastoli i sprečavanjem kontrakcija dodatno se smanjuje potrošnja energije. U nekim slučajevima protekcija miokarda anterogradnim davanjem kardioplegije kroz ascedentnu aortu nije dovoljna te je neophodno plasiranje dodatnog katetera za davanje kardioplegije retrogradno kroz koronarni sinus radi protekcije miokarda i u onim zonama koje vaskularizuju okludirane arterije (naročito u slučajevima

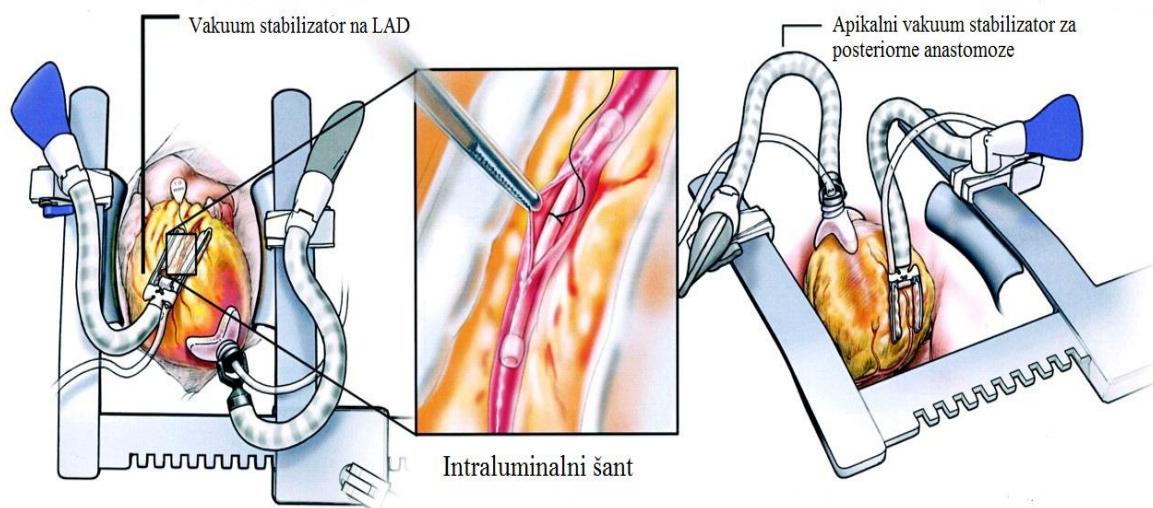
stenoze glavnog stabla leve koronarne arterije)⁽⁴⁰⁾. Plasiranje kardioplegije moguće je i kroz venske graftove nakon formiranja distalnih anastomoza iza okluzije koronarnih arterija. Formiranje proksimalnih anastomoza venskih i slobodnih arterijskih graftova najbolje je učiniti pre skidanja totalne klemme na aorti da bi se obezbedila kompletna perfuzija istovremeno⁽⁴¹⁾.



Slika 4. Vantelesni krvotok

Operacija na kucajućem srcu (off pump CABG) – u bolesnika sa NSTEMI može se uraditi hirurška revaskularizacija miokarda i na kucajućem srcu bez upotrebe vantelesnog krvotoka ali je njena prednost u ovim hitnim slučajevima kontroverzna i nedokazana⁽¹⁹⁾. Prikazane su i studije gde je operacijama na kucajućem srcu u visokorizičnih bolesnika smanjen broj komplikacija vezanih za vantelesni krvotok i manipulacije sa aortom prilikom kanulacije i klemovanja⁽⁴²⁾. Međutim, u AKS, osetljivi ishemični miokard je naročito nezahvalan za manipulacije kakve se sprovode tokom procedura na kucajućem srcu. Osnovni nedostaci ovih operacija su inkompletna revaskularizacija i veći procenat reoperacija zbog manje dugoročne prohodnosti graftova⁽⁴³⁾. Fundamentalno pitanje je

naravno iskustvo i obučenosć hirurga za ove procedure. One se trebaju izvoditi u centrima sa velikim iskustvom i volumenom operacija a hirurzi koji ih izvode bi trebali imati najmanje 50 operacija na kucajućem srcu godišnje⁽⁴⁴⁾.



Slika 5. Hirurška revaskularizacija na “kucajućem” srcu

Postoperativni tok – u bolesnika sa NSTEMI nakon hirurške revaskularizacije neophodan je stalni nadzor u jedinici intenzivnog lečenja, praćenje diureze, hemodinamskih parametara, postoperativne drenaže u smislu krvarenja i eventualne perikardne tamponade kao i praćenje nastanka kasnijih eventualnih postoperativnih komplikacija koje su povezane sa hitnošću ove procedure (infekcija grudne rane, sistemske infekcije, akutna bubrežna insuficijencija, poremećaji ritma, neurološke komplikacije itd.)

U početku, najranije studije su prikazivale loše rezultate hirurškog lečenja u ranom periodu nakon akutnog infarkta miokarda i povezivali ga sa visokim morbiditetom i mortalitetom. Sa napretkom nauke i novih tehnologija razvijala se i kardiohirurgija te su oblasti koje se bave protekcijom miokarda i mehaničkom cirkulatornom potporom dale nadu i ohrabrole kardiohirurge da očekuju bolji ishod ovih operacija⁽¹⁹⁾. U literaturi, rezultati hirurške revaskularizacije mokarda u AKS značajno variraju pre svega zbog različitosti populacije bolesnika, različitog tajminga za operaciju i različitog hemodinamskog statusa u trenutku

operacije⁽⁴⁵⁾. Zbog toga je poređenje ovih bolesnika i različitih koncepta lečenja skoro nemoguće i iz tih razloga nedostaju velike randomizovane kliničke studije. U svakom slučaju, intrahospitalno preživljavanje je u ovoj grupi bolesnika preko 95% tako da je za svakog pojedinačno neophodan multidisciplinarni pristup radi odabira najbolje strategije da bi se postigli najbolji mogući rezultati revaskularizacije⁽⁴⁶⁾.

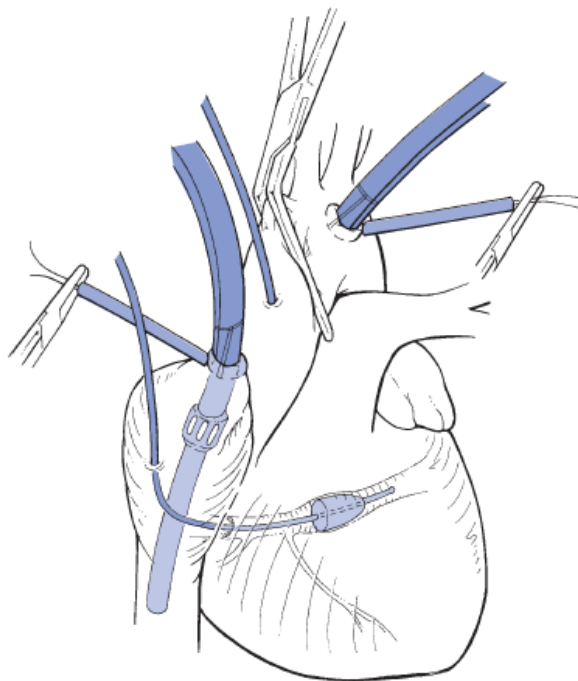
1.3. Protekcija miokarda

Protekcija miokarda označava sve strategije i metode koje se koriste da bi se prevenirala ili izbegla postishemijska disfunkcija miokarda koja se javlja za vreme ili nakon kardiohirurških procedura uz upotrebu vantelesnog krvotoka⁽⁴⁷⁾. Postishemijska disfunkcija miokarda se pripisuje fenomenu ishemija-reperfuzija i može biti reverzibilna i ireverzibilna a klinički se manifestuje fenomenom low cardiac output-a i hipotenzijom⁽⁴⁷⁾. Pre više od 50 godina u cilju protekcije miokarda korišćena je hipotermija a nedugo zatim i aplikacija kalijum citrata u koren aorte ne bi li se zaustavilo srce i obezbedilo hirurzima mirno i beskrvno operativno polje^(48,49). Ove tehnike ubrzo su napuštene jer nisu dale očekivane rezultate. Nakon tog nastavljeno je sa potragom za bezbednim i efikasnim sredstvom za zaustavljanje srca tokom operacije a sve na bazi kardioplegičnih rastvora koji sadrže kalijum i kristaloidne rastvore tzv. kristaloidna kardiologija^(50,51). Tragajući za idealnim komponentama kardioplegičnih rastvora došlo se i do upotrebe tzv. krvne kardioplegije koja je sastavljena od krvi obogaćene kalijumom⁽⁵²⁾. Ni do danas nije pronađen idealan kardioplegični rastvor ali svi koji su u svakodnevnoj upotrebi, bilo kristaloidni bilo krvni, obezbeđuju dobru protekciju miokarda za vreme trajanja ishemijskog aresta tako da uprkos teškim i složenim kardiohirurškim procedurama ukupan mortalitet ne prelazi 2-4%⁽⁴⁷⁾. U savremenoj hirurškoj praksi postoje kardioplegijske i nekardioplegijske tehnike protekcije miokarda.

Kardioplegijske tehnike podrazumevaju različite hemijske agense koji promptno zaustavljaju srce u dijastoli, obezbeđuju mirno i beskrvno operativno polje i vrše protekciju miokarda od ishemijsko-reperfuzione lezije. Tu spadaju:

- *Hladna kristaloidna kardioplegija* (ekstra i intracelularni tip) – koja sadrži visoke doze kalijuma (10-40 mmol/l), kalcijuma, magnezijuma i bikarbonata;
- *Hladna krvna kardioplegija* (danas najčešće korišćena a sastavljena od autologne krvi koja se uzima od bolesnika za vreme CPB i kristaloidnog rastvora sa kalijumom i ohlađena do 4°C.
- *Topla krvna kardioplegija* (ređe se koristi nego hladna, temperatura oko 37°C)⁽⁵³⁾
- *Mlaka krvna kardioplegija* (pojedini centri je koriste)⁽⁵⁴⁾.

Kardioplegijski rastvor se može davati intermitentno ili kontinuirano a u zavisnosti od mesta administracije kardioplegija može biti anterogradna (kroz asedentnu aortu) ili retrogradna (kroz koronarni sinus)⁽⁵⁵⁾. Takođe, kardioplegični rastvor se može davati i kroz graftove nakon formiranja distalnih anastomoza na koronarnim arterijama. Svaki od ovih načina ima svojih prednosti i nedostataka tako da se često kombinuju⁽⁵⁶⁾.



Slika 6. Anterogradno i retrogradno administriranje kardioplegijskog rastvora

Nekardioplegijske tehnike obuhvataju:

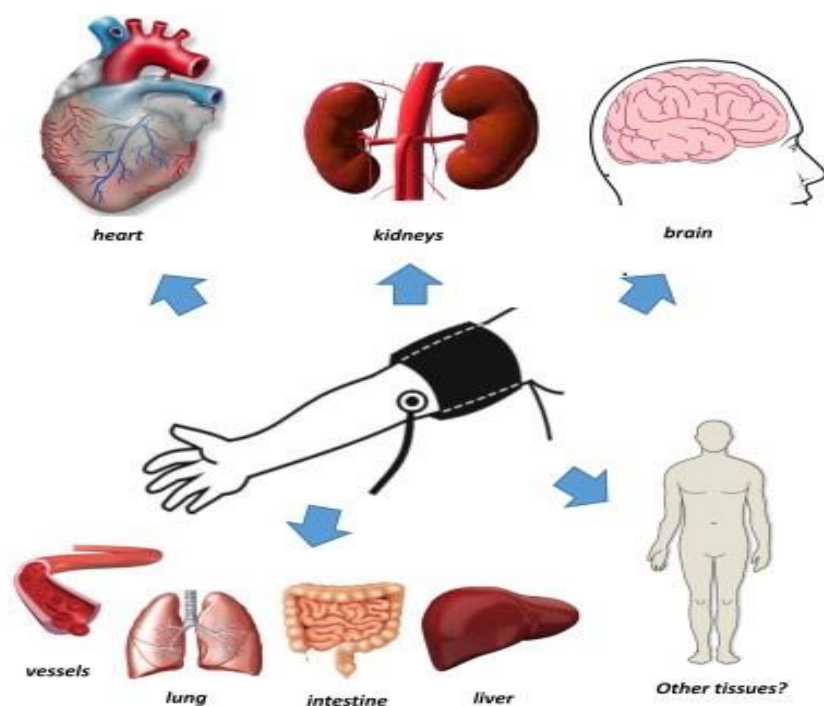
- *Intermitentno klemovanje ascendentne aorte* – podrazumeva kratkotrajno intermitentno klemovanje ascendentne aorte bez davanja kardioplegičnih rastvora, čime se srce uvodi u fibrilaciju. Objavljene studije pokazale su dobre rezultate ali se ova metoda danas sve ređe koristi verovatno zbog straha od neželjenih cerebrovaskularnih embolijskih događaja⁽⁵⁷⁾.
- *Sistemska hipotermija i elektivni fibrilirajući arrest* – podrazumeva sistemsko hlađenje do 28°C i fibrilirajući arrest ali se danas takođe retko koristi^(58,59).

1.4. Udaljeno ishemijsko prekondicioniranje

Ishemijsko prekondicioniranje je kompenzatorni biološki mehanizam kojim srce i mnoga druga tkiva postaju tolerantniji na period dugotrajne ishemije ukoliko su prethodno bili izloženi kratkotrajnim periodima ishemije i reperfuzije⁽⁴⁷⁾. Ovaj fenomen prvi put su opisali Murray i saradnici a povećana tolerancija na ishemiju se ogledala u smanjenju veličine infarkta, apoptozi i aritmijama povezanim sa reperfuzijom i nazvana je klasičnom ili ranom fazom prekondicioniranja i traje 1-2 sata nakon prekondicioniranja⁽⁶⁰⁾. Kasnija ispitivanja su došla do zaključka da nakon ove rane (akutne) faze nastaje kasna ili odložena faza prekondicioniranja koja nastupa nakon 24 sata a može trajati i do 72h nakon početnog stimulusa⁽⁶¹⁾. Ona je za razliku od rane faze zadužena ne samo za protekciju od infarkta nego i od stunninga miokarda (“ošamućeni miokard”)⁽⁶¹⁾. Prvi put ovaj fenomen prikazali su Przyklenk i saradnici 1993. godine u eksperimentima gde su dokazali da kratkotrajna okluzija cirkumfleksne arterije psa može redukovati veličinu infarkta miokarda uzrokovanog naknadnom trajnom okluzijom prednje silazne arterije (LAD)⁽⁶²⁾. Neka novija istraživanja dovela su do zaključka da se kratkotrajnim epizodama ishemije (okluzijom koronarne arterije) nakon inicijalnog perioda reperfuzije posle epizode dugotrajne ishemije može redukovati veličina infarkta. Ovaj fenomen poznat je kao *ishemijsko postkondicioniranje*^(63,64).

Uporedo sa tim došlo se i do novog otkrića da se pomoću kratkotrajnih epizoda ishemije i reperfuzije udaljenih tkiva ili organa miokard može učiniti otpornim na

predstojeće epizode ishemije. Ovaj fenomen poznat je kao *udaljeno ishemijsko prekondicioniranje* a prvi put su ga u literaturi opisali Birnbaum i saradnici 1997. godine kada su pokazali da ishemija noge u eksperimentalnih zečeva izazvana epizodama okluzije femoralne arterije u kombinaciji sa električnom stimulacijom gastroknemijusa dovodi do kardioprotektivnog efekta⁽⁶⁵⁾. Kharbanda je 2002. godine prvi na ljudima pokazao da kratkotrajna ishemija jedne ruke izaziva poboljšanje funkcije endotela na drugoj ruci⁽⁶⁶⁾ a Cheung i saradnici su 2006. godine prvi put ovo primenili na pacijentima tj. u dece koja su podvrgnuta hirurškoj korekciji urođenih srčanih mana gde su dokazane snižene vrednosti koncentracije troponina 24 sata nakon operacije⁽⁶⁷⁾. U novije vreme, mnogobrojne studije dokazale su kardioprotektivno dejstvo udaljenog ishemijskog prekondicioniranja tokom hirurške revaskularizacije miokarda. Međutim, medijatori i mehanizmi koji dovode do ovog fenomena, do danas nisu objašnjeni u potpunosti⁽⁶⁸⁻⁷²⁾. Sa druge strane, postoje i mnoge multicentrične randomizovane studije koje nisu dokazale kardioprotektivno dejstvo udaljenog ishemijskog prekondicioniranja⁽⁷³⁻⁷⁷⁾.



Slika 7. Potencijalni efekti udaljenog ishemijskog prekondicioniranja na udaljene organe

Do neželjenih događaja tokom kardiohirurških procedura uglavnom dolazi zbog periproceduralnih lezija miokarda⁽⁷⁸⁾. Jedna od strategija koja se primenjuje za redukciju lezije miokarda, tokom ovih operacija je ishemijsko prekondicioniranje. Izvodi se primenom jedne ili više neletalnih epizoda ishemije i reperfuzije miokarda pre planirane inicijalne ishemije tokom intervencije a ogleda se u smanjenom oslobađanju kardiospecifičnih enzima. Uz to, kardioprotektivno dejstvo udaljenog ishemijskog prekondicioniranja bi potencijalno moglo dovesti i do poboljšanja postoperativnih hemodinamskih parametara, kraćeg trajanja mehaničke ventilacije i kraćeg boravka u jedinici intenzivnog lečenja. Hirurška revaskularizacija miokarda u akutnom koronarnom sindromu predstavlja visoko rizičnu proceduru. Udaljeno ishemijsko prekondicioniranje, kao dodatna kardioprotektivna tehnika, moglo bi doprineti smanjenju perioperativnog i ranog postoperativnog morbiditeta i mortaliteta, te su u ovu studiju i uključeni isključivo bolesnici iz ove subpopulacije kardiohirurških pacijenata.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja:

1. Ispitati da li primena udaljenog ishemijskog prekondicioniranja tokom hirurške revaskularizacije miokarda u akutnom koronarnom sindromu bez elevacije ST segmenta dovodi do značajnijeg smanjenja vrednosti biohemijskih markera ishemije miokarda (troponin u serumu) nakon operacije u odnosu na standardnu proceduru;
2. Ispitati da li primena udaljenog ishemijskog prekondicioniranja ima uticaj na poboljšanje postoperativnih hemodinamskih parametara u ovoj grupi bolesnika;
3. Ispitati da li primena udaljenog ishemijskog prekondicioniranja smanjuje dužinu trajanja mehaničke ventilacije i dužinu boravka ovih bolesnika u jedinici intenzivnog lečenja;
4. Ispitati da li primena udaljenog ishemijskog prekondicioniranja smanjuje učestalost postoperativnih komplikacija u ovih bolesnika u odnosu na standardnu proceduru.

3. METODOLOGIJA

3.1. Vreme i mesto istraživanja

Ova prospektivna, randomizovana studija je sprovedena u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u periodu od juna 2016. do marta 2018. godine. Izvođenje studije odobreno je od strane dva nezavisna etička komiteta: Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Etičkog komiteta Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“.

3.2. Ispitanici – jedinice posmatranja

U istraživanje je uključeno i randomizovano 60 bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta (bolesnici koji su imali bol u grudima i depresiju ST segmenta ili inverziju T talasa ili aplatirane T talase ili nisu imali EKG promene tj. nisu bili neposredno životno ugroženi i hemodinamski su bili stabilni ali ih je trebalo operisati u toku 24h po prijemu). U studiju su uključeni svi konsekutivni pacijenti koji su zadovoljili navedene kriterijume za uključivanje u studiju. Neki od njih su hitno primljeni u akutnom koronarnom sindromu (AKS) dok su drugi primljeni radi elektivne hirurške revaskularizacije miokarda ili drugih procedura (vaskularne rekonstruktivne hirurške operacije ili invazivne kardiološke dijagnostike) ali su tokom hospitalizacije zadobili akutni koronarni sindrom bez ST elevacije te su indikovani za hitnu hiruršku revaskularizaciju miokarda. Otuda razlika u broju dana provedenih u bolnici pre operacije. Po prijemu na odeljenje svi bolesnici su detaljno klinički, laboratorijski i ehokardiografski obrađeni uz kardiološki i anesteziološki pregled, s tim da je u nekih tek po prijemu urađena invazivna kardiološka dijagnostika (koronarografija) koja iz tehničkih razloga nije bila moguća u regionalnom zdravstvenom centru. Na osnovu ovih nalaza kardiohirurški konzilijum Instituta postavio je indikaciju za operativno lečenje. Nakon potpisivanja formulara za

pristanak za učešće u studiji usledila je randomizacija pomoću softverskog paketa PASS 11.0®.

Bolesnici su podeljeni u dve jednake grupe. Prvu grupu bolesnika (RICP) činili su oni kojima je nakon uvoda u opštu endotrahealnu anesteziju, a pre reza na koži, primenjeno udaljeno ishemijsko prekondicioniranje i to u tri ciklusa po 5 minuta ishemije nakon kojih je sledilo po 5 minuta reperfuzije (insuflacijom i desuflacijom manžetne za merenje arterijskog pritiska na desnoj nadlaktici do 200 mmHg). Drugu grupu činili su bolesnici kojima je postavljena manžetna na desnu nadlakticu bez ciklusa insuflacije i desuflacije nakon uvoda u opštu anesteziju (standardna procedura). Protokol primene RICP se razlikovao u odnosu na ranije objavljene po tome što je manžetna našim bolesnicima postavljena na desnu nadlakticu jer je u pojedinim slučajevima leva radijalna arterija korišćena kao graft za hiruršku revaskularizaciju u zavisnosti od koronarnog angiografskog nalaza.

A. Kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju:

- bolesnici sa kliničkom slikom akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije koja je potvrđena anamnestičkim (bol) i elektrokardiografskim nalazom a kasnije dopunjena i laboratorijskim analizama (povišen nivo kardiospecifičnih enzima) uz prethodno angiografski verifikovanu koronarnu bolest;
- bolesnici u kojih je na osnovu angiografskog nalaza indikovana izolovana hirurška revaskularizacija jer nisu bili pogodni za perkutanu revaskularizaciju (PCI);
- pristanak za učešće u studiji (ako je bolesnik saglasan sa učešćem u studiji, pri prijemu ili nakon razvoja akutnog koronarnog sindroma tokom hospitalizacije iz drugog razloga, potpisuje formular pristanka za uključivanje u studiju nakon što je pročitao detaljno obaveštenje o dizajnu studije i razlozima za uključivanje u studiju).

B. Kriterijumi za isključivanje bolesnika iz studije:

- Indikovana kombinovana procedura simultano sa aortokoronarnim bajpasom (hirurgija zalistaka, korekcija urođenih srčanih mana, VSD itd),
- bolesnici sa značajno oštećenom funkcijom leve komore (EFLK<25%),
- elektivna revaskularizacija miokarda,
- akutni STEMI infarkt miokarda,
- prethodna embolija pluća,
- periferna arterijska okluzivna bolest gornjih ekstremiteta,
- mehanička ventilacija ili inotropna i cirkulatorna potpora pre uvoda u anesteziju,
- skorije intervencije koje bi mogle izazvati porast kardiospecifičnih enzima (PCI),
- reoperacija,
- planirana simultana karotidna hirurgija,
- hirurgija na kucajućem srcu (off pump),
- ulkusna bolest,
- postojanje dijagnostikovane neoplazme,
- značajna hepatička i renalna disfunkcija,
- alkoholizam,
- autoimuna bolest,
- postojanje akutne infekcije.

C. Randomizacija

- Ukupno je bilo 66 bolesnika pogodnih za uključivanje u studiju. Dva bolesnika su odbila da daju pismenu saglasnost za učešće, kod jednog je indicovana simultana karotidna endarterektomija sa aortokoronarnim bajpasom a jedan bolesnik je imao lošu ejectionu frakciju leve komore (EFLK<25%) te oni nisu ni randomizovani. Ostalih 62 bolesnika su randomizovani međutim 2 bolesnika su isključena iz dalje analize; jedan zbog preoperativnog plasiranja intraaortne

balon pumpe a drugi zbog intraoperativne jatrogene disekcije ascendentne aorte gde je uz aortokoronarnu hirurgiju u istom aktu učinjena i rekonstrukcija ascendentne aorte u dubokom hipotermijskom cirkulatornom arestu.

- Randomizacija je vršena pomoću softverskog paketa PASS 11.0[®]. Randomizaciona lista je formirana tako što je korišten Smitov algoritam (eng. Smith) za dva uzroka jednake veličine. Generisana randomizaciona lista se koristila tako što se svaki pacijent koji je zadovoljavao gore navedene kriterijume i pristao da uđe u studiju, u zavisnosti od redosleda na randomizacionoj listi, svrstavao u RICP grupu ili kontrolnu grupu (standardna procedura). Svaki bolesnik koji je bio saglasan sa učešćem u studiji pri prijemu je potpisao formular pristanka za uključivanje u studiju nakon što je pročitao detaljne informacije o studiji i razloge za učešće u studiji.
- Bolesnik koji je uključen u studiju dobio je identifikacionu karticu koja se sastoji od naziva studije i rednog broja u studiji a bila je na vidnom mestu na terapijskoj listi.

3.3. Klinička metodologija

3.3.1. Protokol operativnog postupka

Posle adekvatne preoperativne pripreme bolesnici su dobijali premedikaciju koja je podrazumevala primenu atropina 0.5 mg, midazolama 0.1 mg/kg i morfina 4 mg intramuskularno. Uvod u anesteziju je realizovan primenom midazolama 0.3-0.4 mg/kg, fentanila 10-15 µg/kg i rokuronijuma 0.6 mg/kg. Anestezija je održavana sevofluranom (0.5 – 1.2 MAC) ili midazolamom i propofolom uz kontinuiranu infuziju fentanila (1-5 µg/kg/h). Posle uvoda bolesnika u opštu endotrahealnu anesteziju plasiran je pulmonalni arterijski kateter (HANDS-OFF Thermodilution Catheter, Arrow International Inc, Reading, PA). Zatim je primenjeno udaljeno ishemijsko prekondicioniranje kao što je ranije opisano ili se u drugoj grupi bolesnika manžetna ostavi prazna.

Hirurška revaskularizacija miokarda se izvodi na osnovu indikacije kardiohirurškog kozilijuma (koronarografija) i lokalnog intraoperativnog nalaza. Sve procedure izvodili su iskusni hirurzi. Pristup srcu je ostvaren kroz medijalnu sternotomiju. Sistemska antikoagulacija je postignuta intravenskom administracijom 300-400 U/kg nefrakcioniranog heparina pre kanulacije. U cilju uspostavljanja vantelesnog krvotoka (VTK) standardno je kanulirana ascendentna aorta i desna pretkomora. Oprema za kardiopulmonalni bypass bila je sastavljena od membranskog oksigenatora (INSPIRE™ SORIN, Sorin Group Italia) i roler pumpe (Stockert SORIN S5, Sorin Group Italia). Vantelesni krvotok je započet nakon što je ACT (Activated Clotting Time) dostigao vrednost preko 480 sekundi. Nepulzativni protok je održavan na 2.2 – 2.4 L / (min/m²), a perfuzioni pritisak je bio između 50 i 70 mmHg. Hirurška procedura je izvedena u umerenoj hipotermiji (32⁰C). Po klemovanju aorte, primenjena je anterogradna inetermitentna kristaloidna ili krvna kardioplegija. U zavisnosti od koronarografskog nalaza u pojedinim slučajevima primenjena je simultano sa anterogradnom i retrogradna krvna kardioplegija koja je aplikovana posebnim kateterom kroz koronarni sinus. Kardioplegija je ponavljana na 30 minuta. Hirurška tehnika šivenja distalnih anamostomoza je podrazumevala postupak revaskularizacije jedne koronarne arterije jednim graftom (eventualno sekvencijalnim anastomozama na istom vaskularnom koritu tzv. „jump“ tehnika). Hirurška revaskularizacija miokarda je sprovedena upotrebom arterijskih i venskih graftova. Svaka ciljna koronarna arterija je revaskularizovana posebnim graftom. U najvećem broju slučajeva je primenjen „zlatni standard“: leva unutrašnja grudna arterija (LIMA) je anastomozirana sa prednjom descendentnom arterijom (LAD). LIMA graft je korišćen kao skeletonizovan ili pedikularan u zavisnosti od specifičnosti koronarnog nalaza i eventualno konstitucije bolesnika. Za revaskularizaciju ostalih koronarnih arterija standardno su korišćeni venski graftovi. Primenjivani su standardni postupci preparacije i prezervacije velike safenske vene (V. Saphaena magna). Savremena kardiohirurška praksa favorizuje upotrebu više arterijskih graftova, pa je u svakog bolesnika razmotrena mogućnost upotrebe i radijalne arterije kao grafta. Preoperativna selekcija radijalnih arterija podesnih za graftove u koronarnoj hirurgiji sprovedena je prema originalnoj metodi našeg hirurškog tima. Upotreba radijalne arterije je razmatrana ukoliko stenoza koronarne arterije

nije bila manja od 80%. Radi procene bezbednosti uklanjanja radijalne arterije iz cirkulacije šake i podesnosti njenih morfoloških osobina, primenjen je sledeći algoritam preoperativnih testova: Allen-ov test, Doppler ultrasonografija i pulsna oksimetrija. Prvi klinički test procene adekvatnosti kolateralne cirkulacije šake bio je Allen-ov test. Test je smatran pozitivnim ukoliko je šaka ostala ishemična i 10 sekundi po dekompresiji ulnarne arterije uz digitalnu okluziju radijalne arterije. Proksimalne anastomoze su formirane na totalnoj ili parcijalnoj klemi u zavisnosti od lokalnog nalaza (ateromatozna ili kalcifikovana aorta) i afiniteta operatora.

Po zagrevanju bolesnika do normalne telesne temperature (36.7-37⁰C), bolesnik je postepeno odvajan od VTK. Za sistemsku antikoagulaciju je korišćen protamin sulfat (1mg/300 IU heparina) a kao antifibrinolitičku terapiju svi bolesnici su dobili traneksamičnu kiselinu (50mg/kg). Inotropna potpora je korišćena u okolnostima kada srčani indeks nije bio veći od 2.5 L/min/m² pri pokušaju odvajanja od VTK. Kao inotrop prvog izbora korišćen je adrenalin. Imajući u vidu specifičnost hemodinamskog statusa svakog bolesnika i uzimajući u obzir kriterijume propisane protokolom studije, konačnu odluku o uvođenju inotropnog leka, kao i o izboru vrste i doze inotropa donosio je anesteziolog u konkretnim okolnostima. Merenja hemodinamskih parametara vršena su pre započinjanja VTK, posle odvajanja od VTK (na kraju operacije), 6, 12 i 24 časa po operaciji. U slučajevima kada je bolesnik bio hemodinamski stabilan 24h posle operacije i spreman za prevođenje u jedinicu poluintenzivne ili opšte nege, pulmonalni kateter je izvađen. Kod hemodinamski nestabilnih bolesnika i/ili onih zavisnih od inotropne potpore, plućni kateter je zadržan i hemodinamski parametri mereni su i nakon 48 i 72 sata po operaciji.

3.3.2. Protokol postoperativnog lečenja

Imajući u vidu specifičnost hemodinamskog statusa svakog bolesnika i uzimajući u obzir kriterijume propisane protokolom studije, konačnu odluku o uvođenju inotropnog leka, kao i o izboru vrste i doze inotropa donosio je anesteziolog u konkretnim okolnostima.

Po završetku hirurške procedure, bolesnici su prevedeni u jedinicu intenzivnog lečenja. Standardizovan protokol za rano postoperativno lečenje i negu je primenjivan u svih bolesnika. U cilju postoperativne analgezije i sedacije, primenjivani su propofol, midazolam, fentanil i morfijum. Nadoknada volumena je vršena kristaloidnim rastvorima u skladu sa gubicima i hemodinamskim statusom bolesnika. Transfuzija krvi je primenjivana u slučajevima kada je koncentracija hemoglobina bila ispod 8g/l. Bolesnicima je rutinski aplikovana 10% glukoza, KCl i 16 IU insulina na 100 ml/h, tako da je prosečna doza insulina u normoglikemičnih bolesnika bila 32 IU/24h. Redovnom kontrolom glikemije korigovana je terapija insulinom u svih hiperglikemičnih bolesnika primenom kristalnog insulina u infuziji (u kristaloidnom rastvoru ili preko infuzione pumpe).

Odvajanje od mehaničke ventilacije i ekstubacija su primenjivani u okolnostima kada su bili zadovoljeni sledeći kriterijumi: zadovoljavajući nivo svesti i mišićne snage, normotermija ($>36^{\circ}\text{C}$), stabilni hemodinamski parametri, adekvatna oksigenacija (parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi $>80\text{mmHg}$ u okolnostima kada je frakcija kiseonika u udahnutom vazduhu $\text{FiO}_2 <0,4$ i pozitivan pritisak na kraju ekspirijuma $<5\text{cmH}_2\text{O}$), adekvatna bubrežna funkcija sa diurezom $>1\text{ml/kg/h}$) a torakalna drenaža minimalna ($<50\text{ml/h}$).

3.4. Prikupljanje podataka i analiza

3.4.1. Hemodinamska merenja

Posle adekvatne preoperativne pripreme i uvida bolesnika u opštu endotrahealnu anesteziju plasiran je pulmonalni arterijski kateter. Merenja hemodinamskih parametara vršena su po uvodu u anesteziju, na kraju operacije (1h), 6, 12, 24 i u pojedinim slučajevima 48 i 72 sata po operaciji. U slučaju da je bolesnik postoperativno bio hemodinamski stabilan, zadovoljavajućih hemodinamskih parametara, bez medikamentne inotropne i vazopresorne potpore, budan, sa spontanim disanjem, plućni kateter je izvađen 24h posle operacije a bolesnik preveden na odeljenje poluintenzivnog lečenja.

Nakon merenja beležene su vrednosti:

- srčane frekvence (HR)
- srednjeg sistemskog arterijskog pritiska (ART mean)
- centralnog venskog pritiska (CVP)
- srednjeg plućnog arterijskog pritiska (PA mean)
- plućni kapilarni pritisak (PCWP)
- srčani indeks (cardiac index - CI)
- indeks udarnog rada leve komore (LVSWI- left ventricular stroke work index);

3.4.2. Biohemijski parametri

Istovremeno sa merenjem hemodinamskih parametara uzimani su uzorci arterijske krvi za gasne analize u cilju merenja:

- pH
- koncentracije laktata (Lac)
- glukoze (Glu)

Pokazatelji inflamacije:

- C-reaktivni protein (CRP)
- broj leukocita (Le)

Nivo kardiospecifičnih enzima:

- troponin I (cTnI)
- kreatinin kinaza (CK)
- kreatinin kinaza-MB frakcija (CK-MB)

Uzorci venske krvi se uzimaju pre početnog reza na koži a zatim nakon 1, 6, 12, 24, 48 i 72 h posle operacije radi određivanja vrednosti troponina u serumu (cTnI). Vrednosti

biohemijskih parametara CK i CKMB su određivane iz uzorka venske krvi pre uvoda bolesnika u anesteziju i 24h nakon operacije.

Istovremeno određivana je saturacija hemoglobina kiseonikom u centralnom venskom krvotoku tzv. mešana venska saturacija (SvO₂).

3.4.3. Operativni tok i postoperativno praćenje

Tokom operativnog postupka beleženo je vreme trajanja VTK kao i vreme srčanog zastoja. Notiran je broj revaskularizovanih koronarnih arterija po proceduri, vrsta graftova kao i eventualne specifičnosti koronarnog nalaza i primenjene tehnike.

Postoperativno je beležena:

- ukupna torakalna drenaža
- retorakotomija usled ekscesivne drenaže ili perikardne tamponade
- kardijalne komplikacije poput perioperativnog infarkta miokarda
- pojava poremećaja ritma i poremećaja sprovođenja (atrijalna fibrilacija, druge supraventikularne i ventrikularne aritmije, AV blokovi, blokovi grana)
- vreme trajanja mehaničke ventilacije
- vreme trajanja inotropne potpore
- dužina boravka u jedinici intenzivnog lečenja
- respiratorna slabost
- neurološke komplikacije (cerebrovaskularni insult, periferni neurološki defeciti)
- bubrežna slabost (porast koncentracije kreatinina na vrednosti više od 200 mmol/L, odnosno porast vrednosti kreatinina za 50% u odnosu na preoperativne vrednosti, potreba za hemodijafiltracijom)
- digestivne komplikacije (ishemija creva, krvarenje iz digestivnog trakta)
- pojava infekcije u zoni hirurškog rada kao i drugim mestima u organizmu (pneumonija, sepsa, urinarne infekcije).

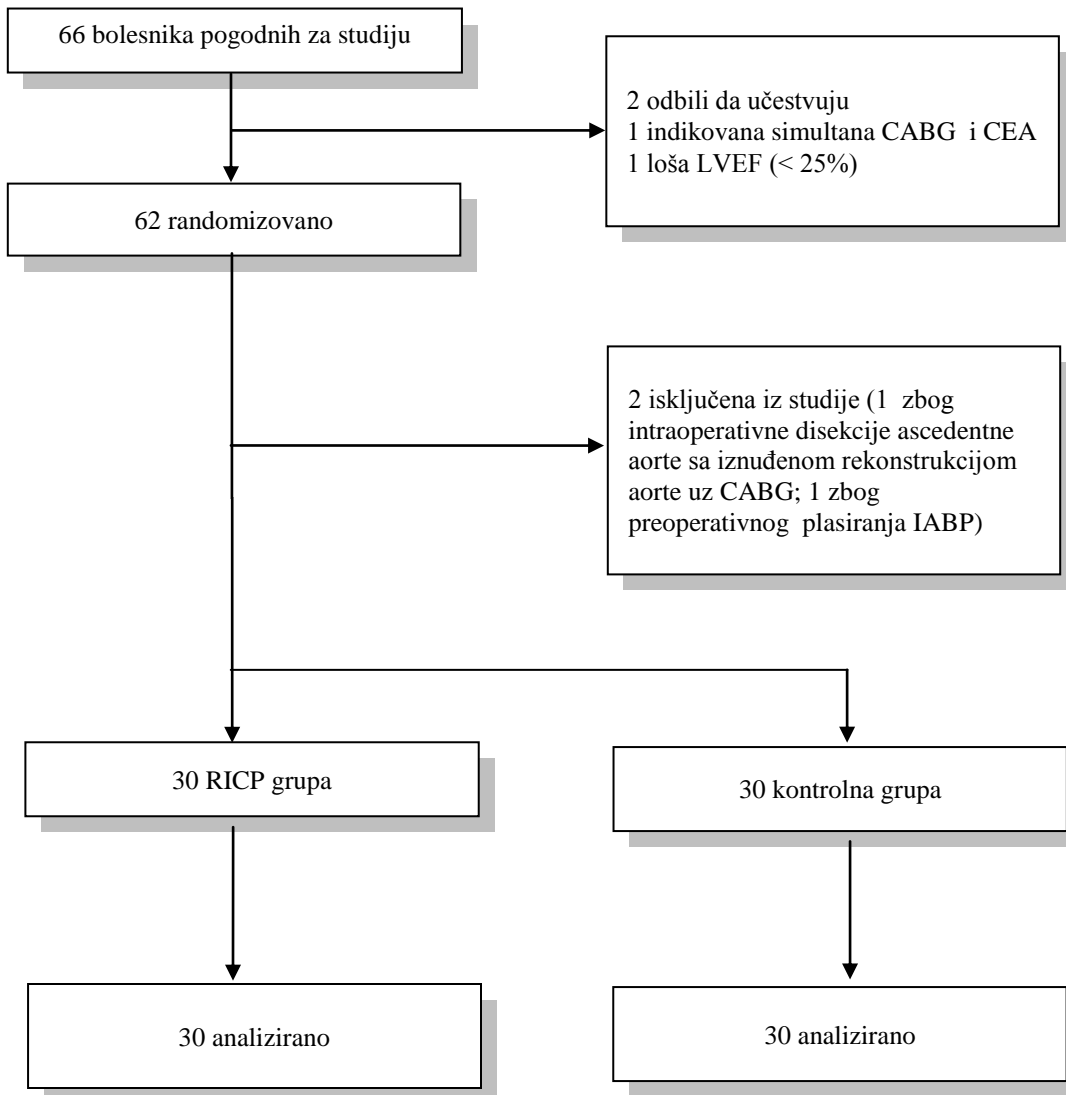
3.4.4. Statistička analiza

U ovoj studiji su korišćene deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih metoda su korišćeni apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere disperzije (standardna devijacija i interval varijacije). Od analitičkih statističkih metoda su korišćeni testovi razlike i analiza povezanosti. Od testova razlike korišćeni su parametarski testovi (t test, analiza varijanse ponovljenih merenja i linearni miks model) i neparametarski testovi (Hi-kvadrat, Mann-Whitney U test, Friedman test, Wilcoxon test). Za utvrđivanje povezanosti ishoda i prediktivnih parametara korišćena je linearna regresiona analiza i binarna logistička regresiona analiza. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Svi podaci su obrađeni u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu za Windows 3.3.0 (CRAN project). Signifikantnost (p vrednost) manja od 0,05 je uzeta kao značajna.

4. REZULTATI

4.1. Profil studije – randomizacija

Dijagram 1. prikazuje regrutaciju, randomizaciju i isključenje pacijenata iz studije.



Dijagram 1. Rekrutacija, randomizacija i konačni uzorak pacijenata za analizu

4.2. Demografski podaci

Starost bolesnika

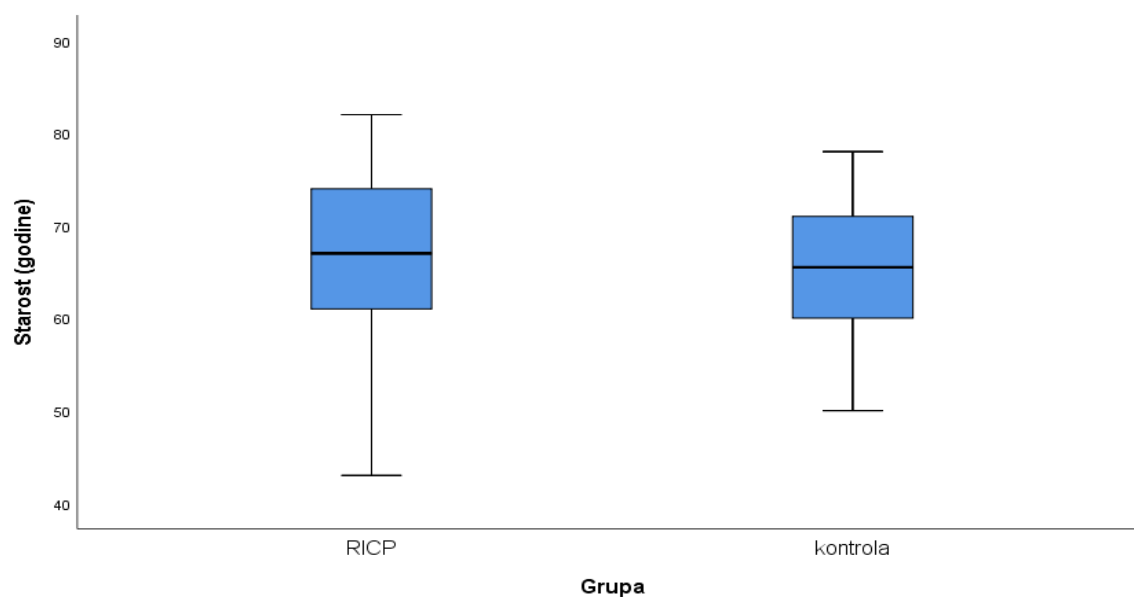
Prosečna starost svih ispitanika iznosi 65.7 ± 9.3 godina starosti. Najmlađi pacijent ima 43 godine, dok najstariji ima 82 godine. Daleko veći je broj muškaraca, $n=52$ (86,7%), u odnosu na broj žena, $n=8$ (13.3%).

Deskriptivna statistika starosti u odnosu na ispitivane grupe je prikazana u tabeli 4.2.1.

Tabela 4.2.1. Starost bolesnika

Grupa	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
RICP	65.60	10.95	67.00	43	82
kontrola	65.90	7.51	65.50	50	78
Ukupno	65.75	9.31	66.00	43	82

Iz tabele se vidi da je prosečna starost gotovo identična u ispitivanim grupama. Na osnovu rezultata testiranja, utvrđeno je da nema značajne razlike između ispitivanih grupa po starosti ($t=-0,124$; $p=0,902$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.2.1).



Grafikon 4.2.1. Starost bolesnika

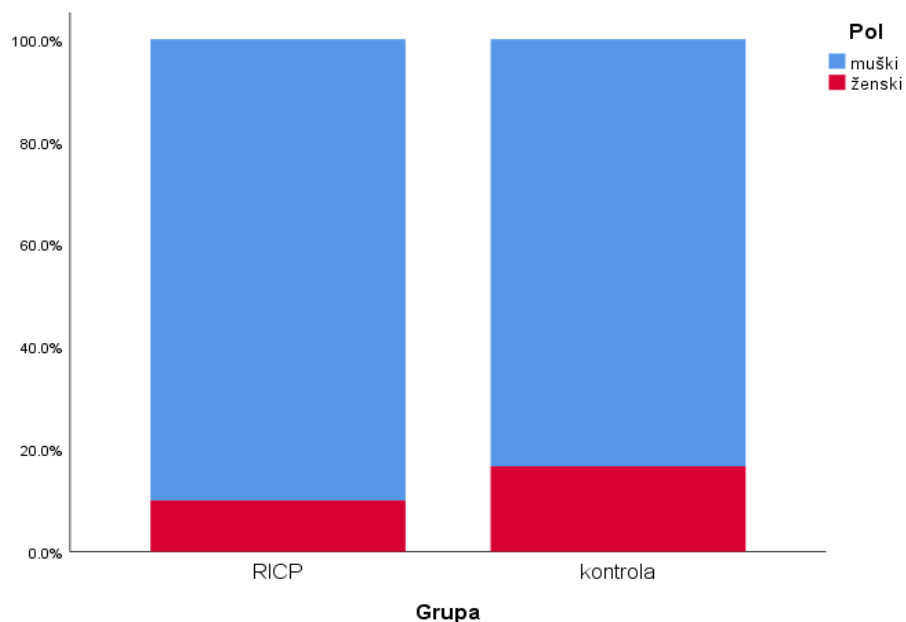
Pol

Distribucija pacijenata po polu u odnosu na ispitivane grupe je prikazana u tabeli 4.2.2.

Tabela 4.2.2. Distribucija pacijenata po polu

Grupa			Pol		Ukupno
			muški	ženski	
RICP	N		27	3	30
	%		90.0%	10.0%	100.0%
kontrola	N		25	5	30
	%		83.3%	16.7%	100.0%
Ukupno	N		52	8	60
	%		86.7%	13.3%	100.0%

Iz tabele se vidi da uzorke predominantno čine muškarci, ali distribucija polova u ispitivanim grupama je vrlo slična, sa nešto većim procentom muškaraca u RICP grupi. Statističkom analizom, Fišerovim testom tačne verovatnoće, utvrđeno je da nema značajne razlike između ispitivanih grupa po polu ($p=0,706$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.2.2).



Grafikon 4.2.2. Distribucija pacijenata po polu

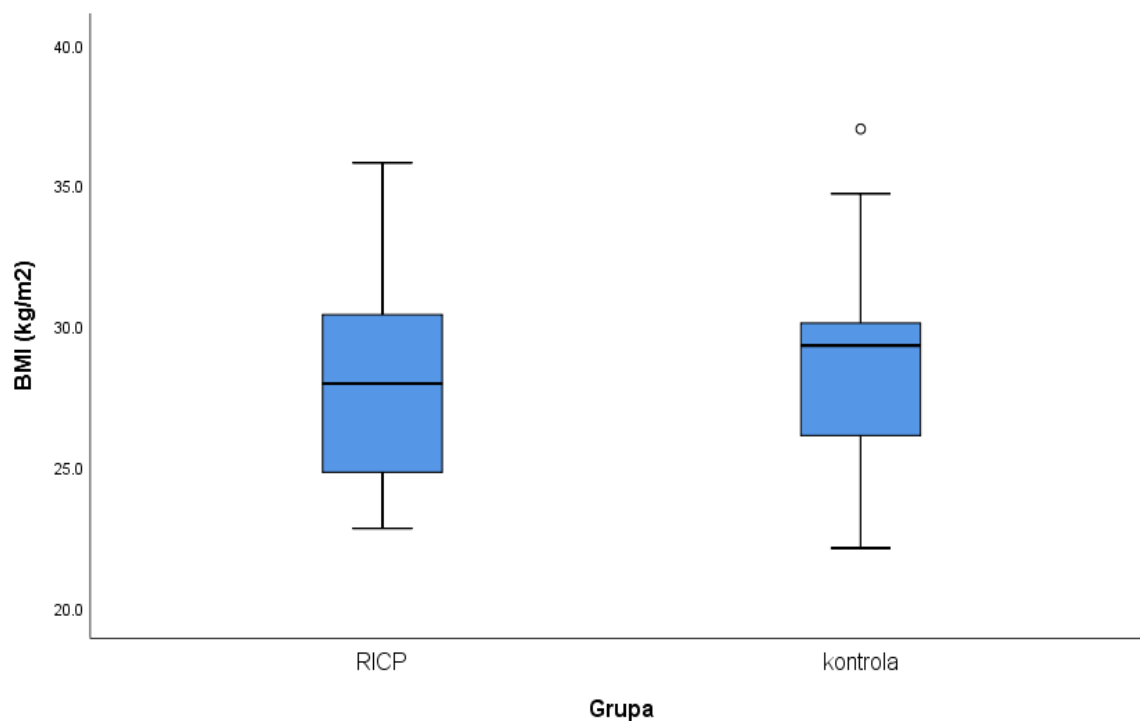
Indeks telesne mase (BMI)

Deskriptivna statistika indeksa telesne mase (Body mass index - BMI) po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.2.3.

Tabela 4.2.3. Indeks telesne mase

Grupa	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
RICP	28.02	3.57	27.95	22.80	35.80
kontrola	28.61	3.77	29.30	22.10	37.00
Ukupno	28.31	3.65	28.70	22.10	37.00

Na osnovu rezultata se jasno vidi da je prosečna vrednost indeksa telesne mase gotovo identična u ispitivanim grupama, pa je logično da nema ni statistički značajne razlike između ispitivanih grupa ($t=-0,622$; $p=0,536$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.2.3).



Grafikon 4.2.3. Indeks telesne mase

4.3. Opis i analiza preoperativnih kliničkih varijabli

NYHA klasa

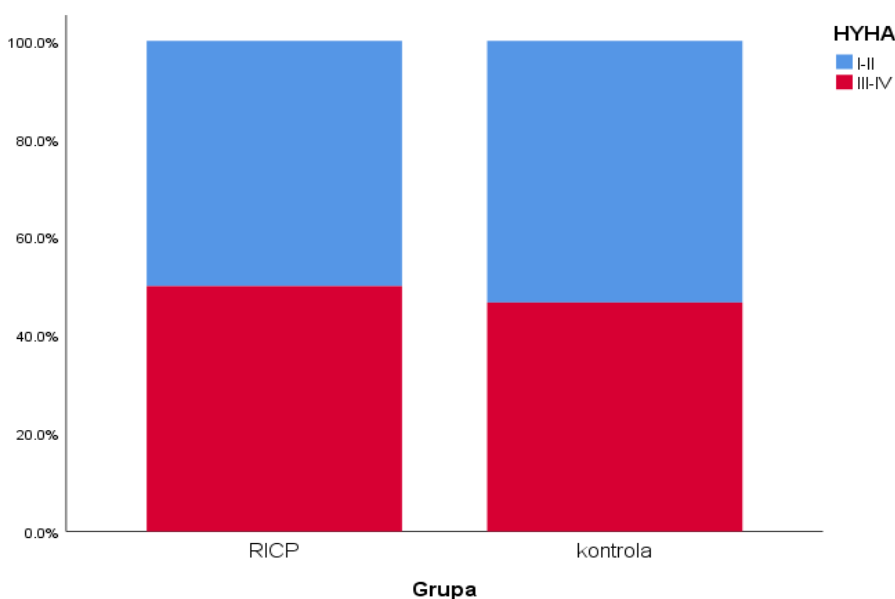
Distribucija pacijenata prema NYHA klasi po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli

4.3.1. Pacijenti su podeljeni na I-II i III-IV klasu (grupu).

Tabela 4.3.1. NYHA klasa

			HYHA		
			I-II	III-IV	Ukupno
Grupa	RICP	N	15	15	30
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	kontrola	N	16	14	30
		%	53.3%	46.7%	100.0%
Ukupno		N	31	29	60
		%	51.7%	48.3%	100.0%

Na osnovu distribucije pacijenata evidentno je da se radi o gotovo identičnim grupama po pitanju pripadnosti NYHA klasi. Naime, procenat pacijenata sa III-IV klasom je gotovo identičan u obe ispitivane grupe, pa je očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa ($X^2=0,067$; $p=0,796$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.3.1).



Grafikon 4.3.1. NYHA klasa

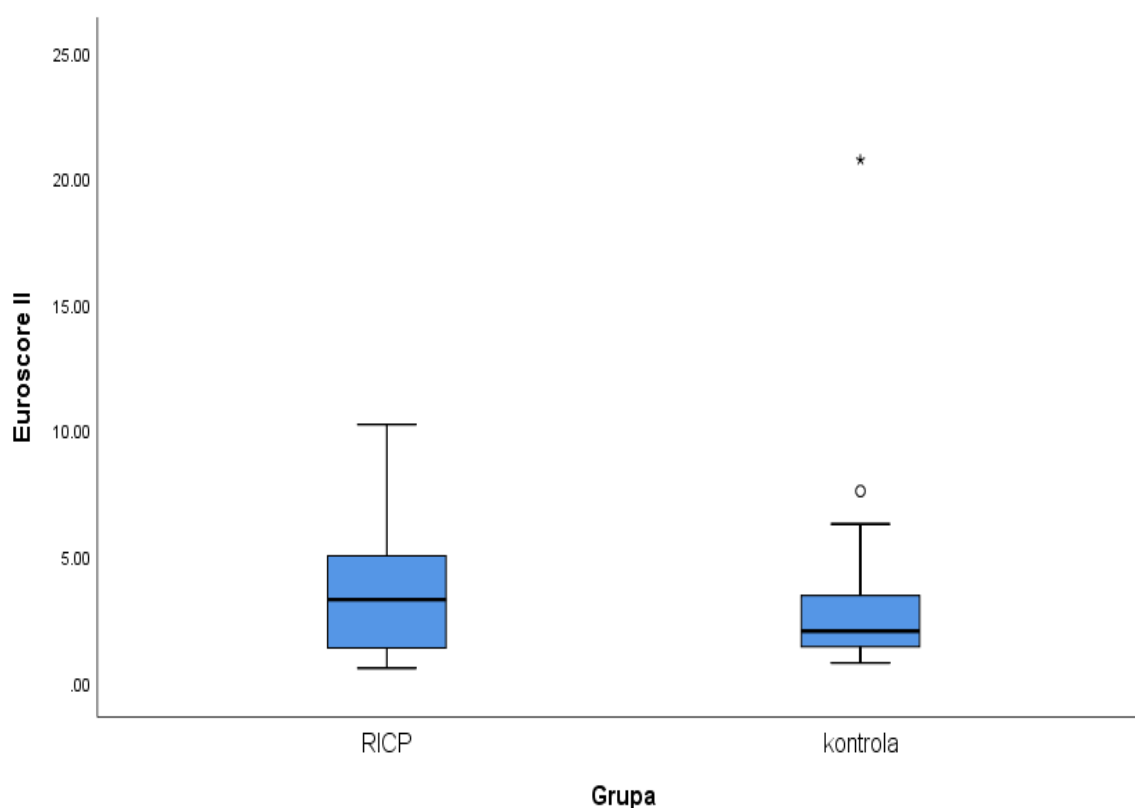
EuroSCORE II

Deskriptivna statistika EuroSCORE II po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.3.2.

Tabela 4.3.2. EuroSCORE II

Grupa	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
RICP	3.54	2.63	3.27	1.35	5.01
kontrola	3.18	3.75	2.02	1.40	3.43
Ukupno	3.36	3.21	2.11	1.36	4.45

Rezultati pokazuju da je medijana (kao i aritmetička sredina) nešto veća u RICP grupi pacijenata. Ali, testiranjem razlike ispitivanih grupa, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike ($Z=-0,680$; $p=0,496$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.3.2).



Grafikon 4.3.2. EuroSCORE II

Faktori rizika

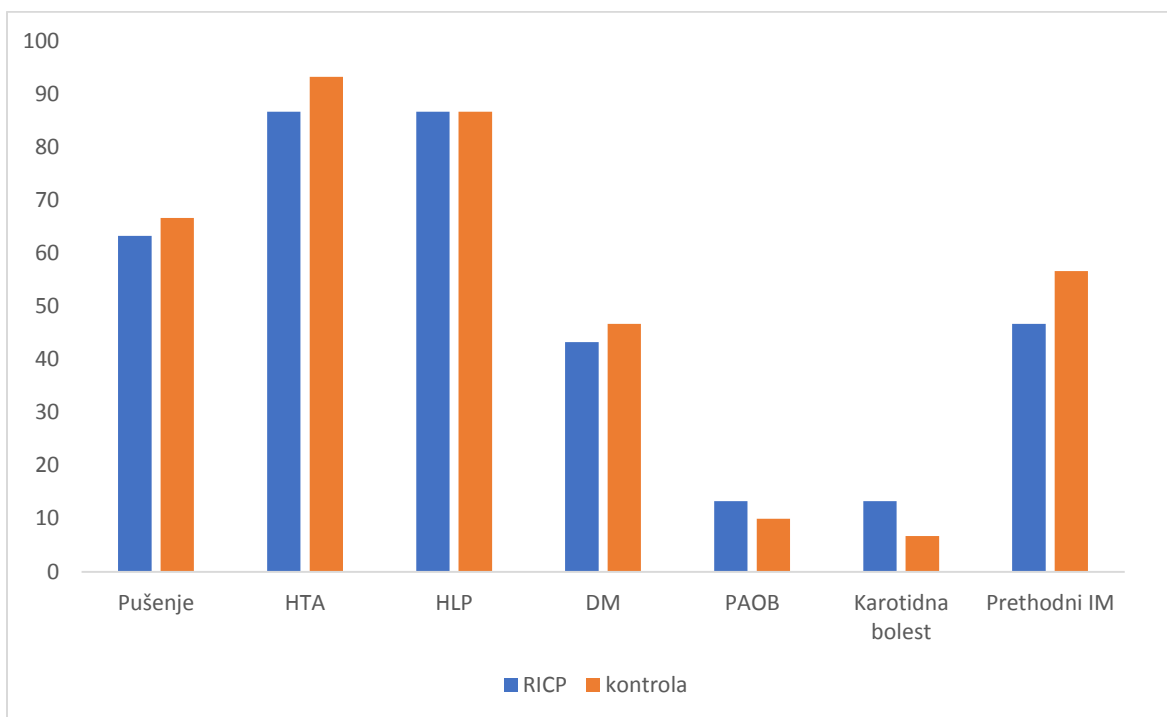
Distribucija pacijenata u odnosu na faktore rizika po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.3.3.

Tabela 4.3.3. Faktori rizika

		Grupa				Rezultati testiranja
		RICP		kontrola		
		N	%	N	%	
Pušenje	ne	11	36.7%	10	33.3%	$X^2=0,073$ p=0,787
	da	19	63.3%	20	66.7%	
HTA	ne	4	13.3%	2	6.7%	p=0,671
	da	26	86.7%	28	93.3%	
HLP	ne	4	13.3%	4	13.3%	p=1,000
	da	26	86.7%	26	86.7%	
DM	ne	17	56.7%	16	53.3%	$X^2=0,067$ p=0,795
	da	13	43.3%	14	46.7%	
PAOB	ne	26	86.7%	27	90.0%	p=1,000
	da	4	13.3%	3	10.0%	
Karotidna bolest	ne	26	86.7%	28	93.3%	p=0,671
	da	4	13.3%	2	6.7%	
Prethodni IM	ne	16	53.3%	13	43.3%	$X^2=0,601$ p=0,438
	da	14	46.7%	17	56.7%	

HTA – hipertenzija, HLP – hiperlipoproteinemija, DM – diabetes mellitus, PAOB – periferna arterijska okluzivna bolest, prethodni IM – infarkt miokarda

Distribucija pacijenata ukazuje da su grupe vrlo homogene po pitanju faktora rizika. Naime, evidentna je sličnost u procentima u obe ispitivane grupe po svakom od ispitivanih parametara. Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa po faktorima rizika. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.3.3).



Grafikon 4.3.3. Faktori rizika

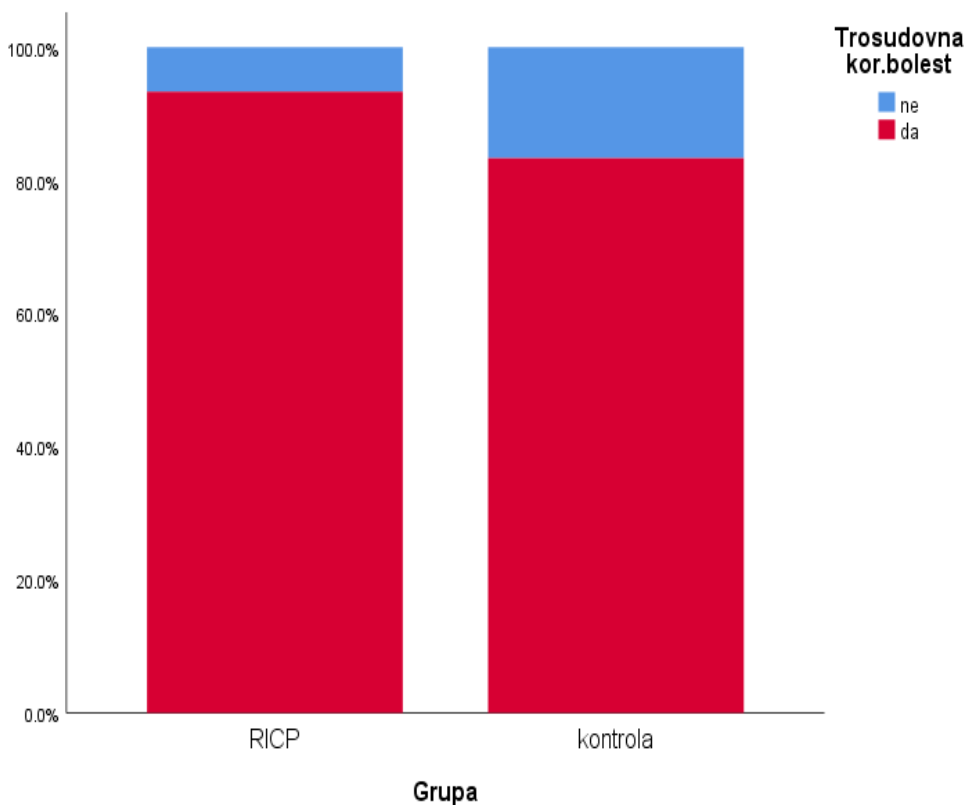
Trosudovna koronarna bolest

Distribucija pacijenata u odnosu na prisustvo trosudovne koronarne bolesti u ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.3.4.

Tabela 4.3.4. Trosudovna koronarna bolest

Grupa			Trosudovna kor.bolest		Ukupno
			ne	da	
RICP	N	2	28	30	
	%	6.7%	93.3%	100.0%	
kontrola	N	5	25	30	
	%	16.7%	83.3%	100.0%	
Ukupno	N	7	53	60	
	%	11.7%	88.3%	100.0%	

Na osnovu distribucije pacijenata sa trosudovnom koronarnom bolešću u ispitivanim grupama, evidentno je da nema razlike među ispitivanim grupama. Statističkom analizom, Fišerovim testom tačne verovatnoće, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između grupa ($p=0,424$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon4.3.4).



Grafikon 4.3.4. Trosudovna koronarna bolest

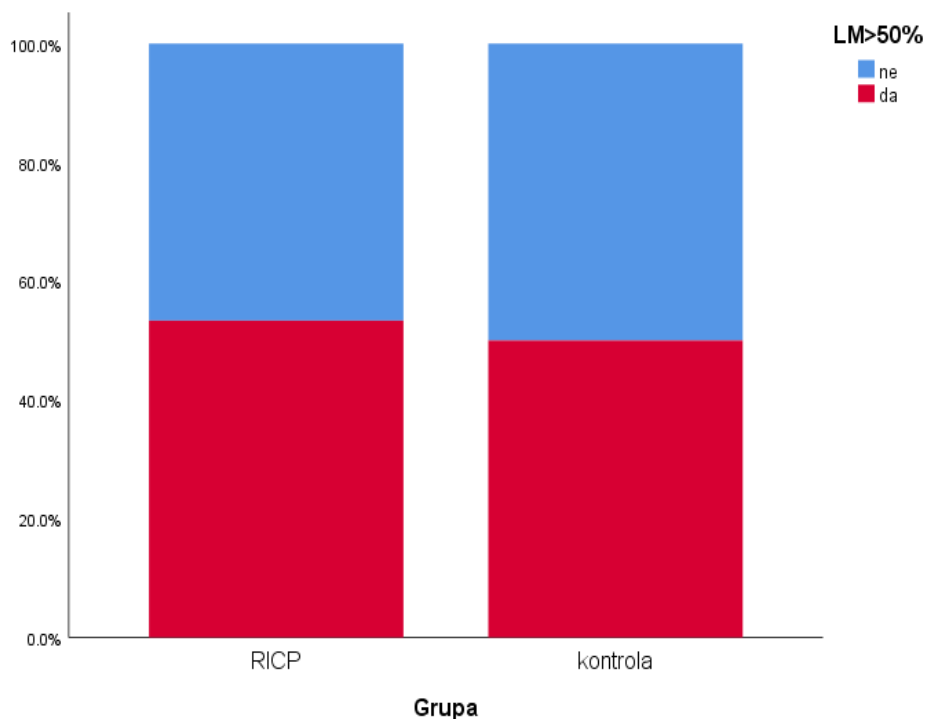
Stenoza glavnog stabla leve koronarne arterije (LM)

Distribucija pacijenata sa LM stenozom većom od 50% u odnosu na ispitivane grupe je prikazana u tabeli 4.3.5.

Tabela 4.3.5. LM stenoza

			LM>50%		
			ne	da	Ukupno
Grupa	RICP	N	14	16	30
		%	46.7%	53.3%	100.0%
	kontrola	N	15	15	30
		%	50.0%	50.0%	100.0%
Ukupno	N		29	31	60
	%		48.3%	51.7%	100.0%

Distribucija pacijenata sa LM stenozom većom od 50% je gotovo identična u ispitivanim grupama, pa je logično da statističkim testom ne dobijemo značajnost razlike ($X^2=0,067$; $p=0,796$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.3.5).



Grafikon 4.3.5. LM>50%

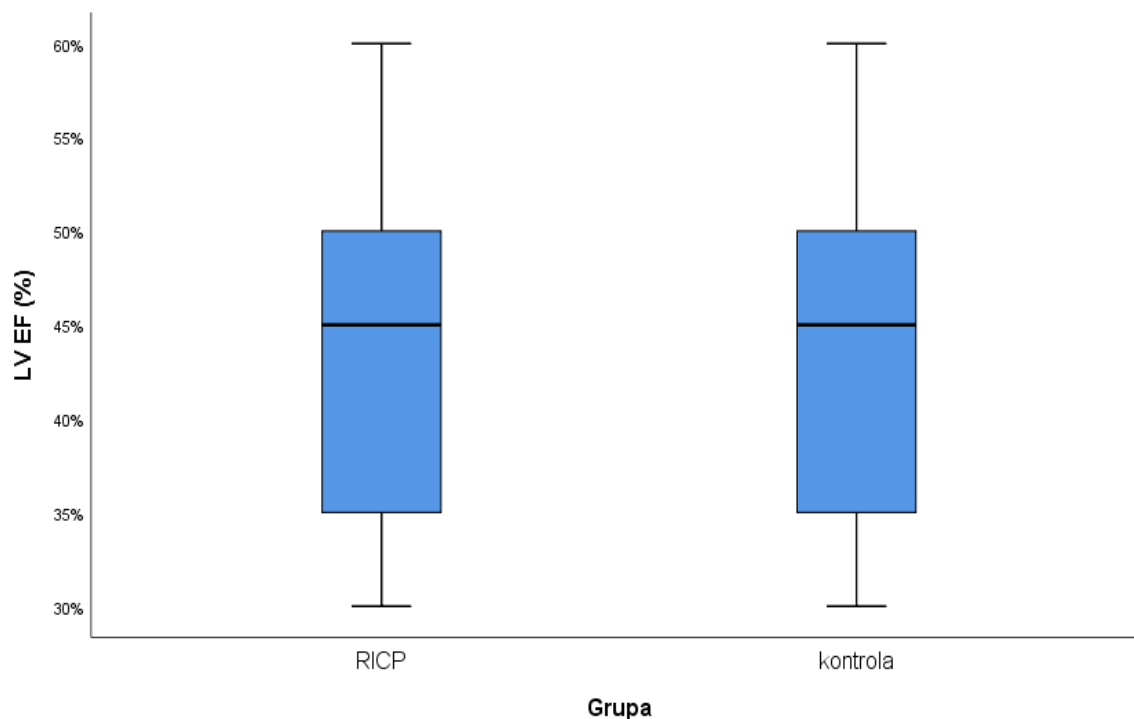
Ejekciona frakcija leve komore (LVEF)

Deskriptivna statistika ejekcione frakcije po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.3.6.

Tabela 4.3.6. Ejekciona frakcija

Grupa	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
RICP	43.00	8.05	45	30	60
kontrola	41.67	8.54	45	30	60
Ukupno	42.33	8.26	45	30	60

Prosečna vrednost ejekcione frakcije je vrlo slična u ispitivanim grupama. Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između ispitivanih grupa ($t=0,622$; $p=0,536$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.3.6).



Grafikon 4.3.6. LV EF (%)

4.4. Opis i analiza intraoperativnih i postoperativnih kliničkih varijabli

4.4.1. Pokazatelji toka operativnog postupka

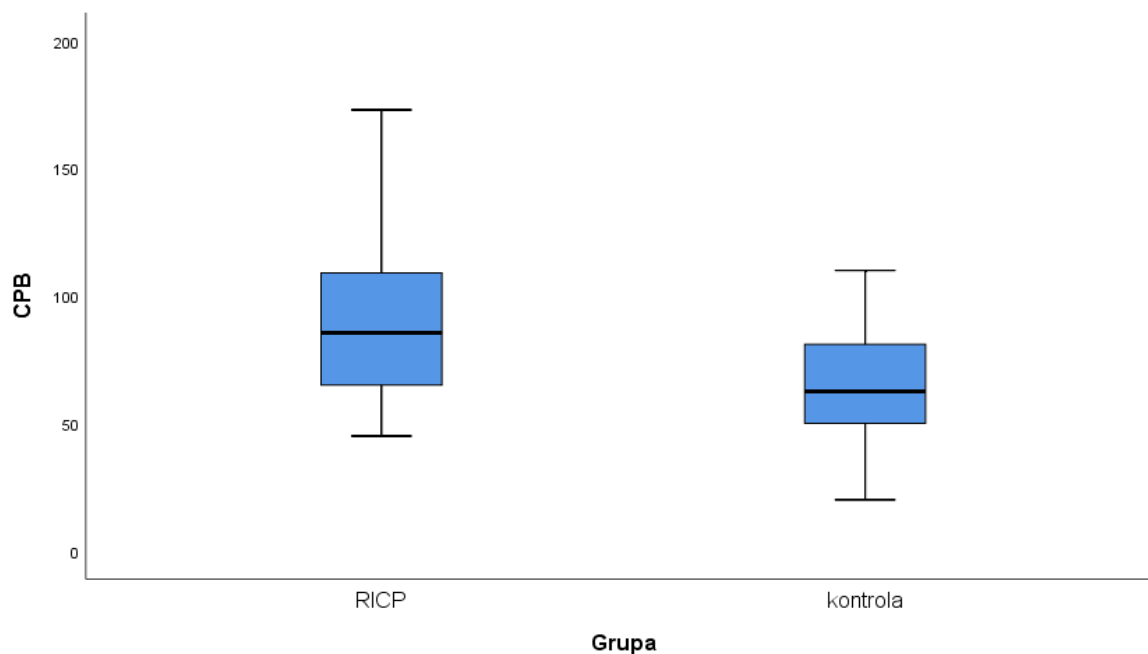
Kardiopulmonalni bajpas (CPB)

Deskriptivna statistika CPB po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.1.1.

Tabela 4.4.1.1. CPB

Grupa	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
RICP	86.90	29.60	85.50	45	173
kontrola	66.47	20.90	62.50	20	110
Ukupno	76.68	27.41	73.50	20	173

Na osnovu dobijenih rezultata, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa po CPB ($t=3,089$; $p=0,003$). Naime, prosečna vrednost CPB je daleko veća u grupi RICP. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.1.1).



Grafikon 4.4.1.1. CPB

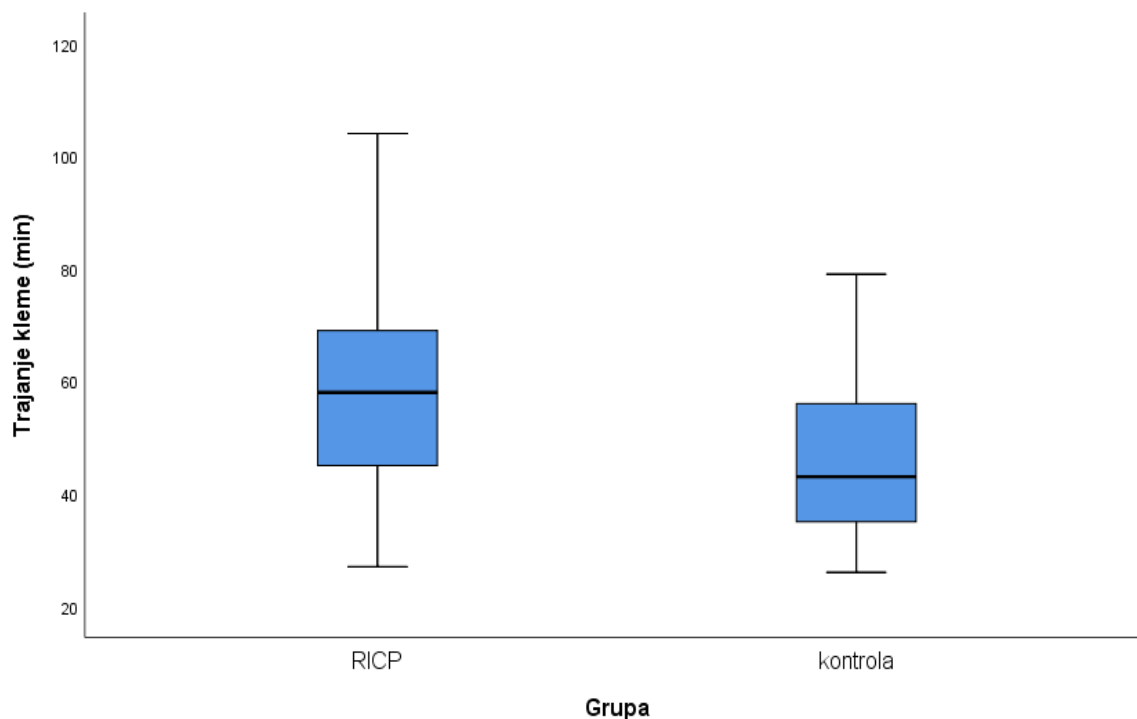
Trajanje klemovanja aorte – srčanog aresta

Deskriptivna statistika trajanja kleme po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.1.2.

Tabela 4.4.1.2. Trajanje kleme

Grupa	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
RICP	57.50	18.32	58	27	104
kontrola	46.37	14.78	43	26	79
Ukupno	51.93	17.43	49	26	104

Prosečno trajanje kleme je za nešto više od 10 minuta duže u grupi RICP. Statističkom analizom, t testom, je utvrđeno da postoji značajna razlika u trajanju klemovanja između ispitivanih grupa ($t=2,590$; $p=0,012$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.1.2).



Grafikon 4.4.1.2. Trajanje klemovanja aorte

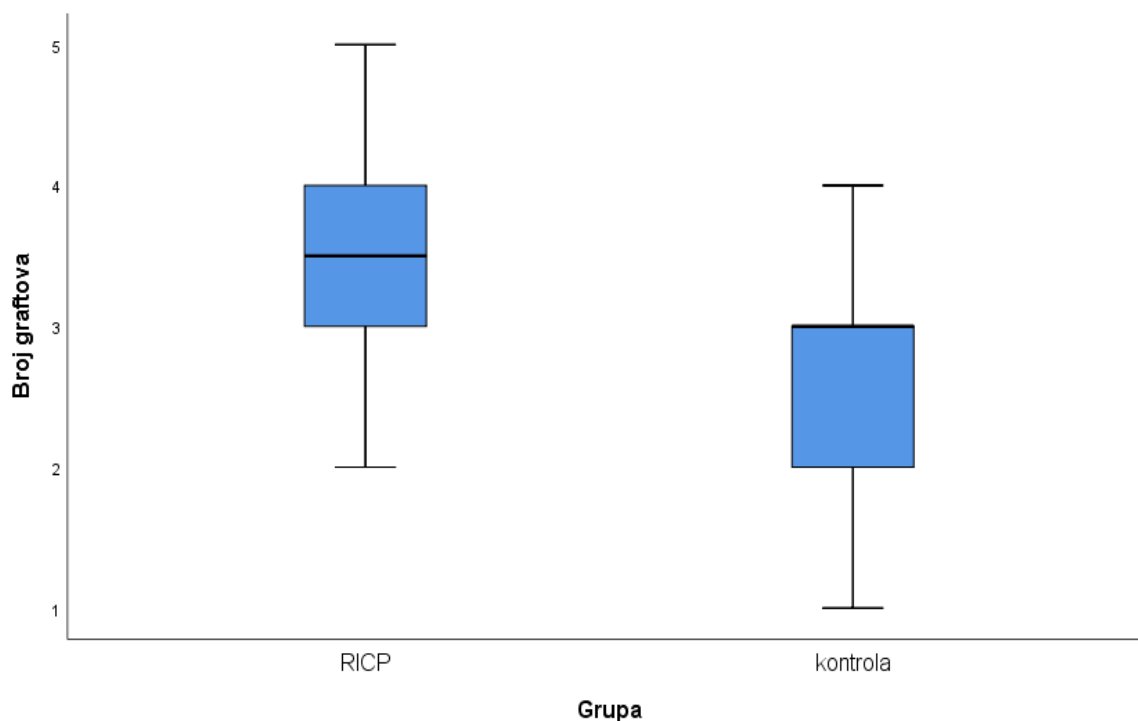
Broj graftova

Deskriptivna statistika broja graftova po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.1.3.

Tabela 4.4.1.3. Broj graftova

Grupa	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
RICP	3.50	.63	3.50	3.00	4.00
kontrola	2.83	.70	3.00	2.00	3.00
Ukupno	3.17	.74	3.00	3.00	4.00

Na osnovu dobijenih rezultata, utvrđeno je da je medijana (kao i aritmetička sredina) nešto veća u RICP grupi pacijenata. Statističkom analizom je utvrđeno da postoji značajna razlika između ispitivanih grupa po broju graftova ($Z=-3,504$; $p<0,001$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.1.3).



Grafikon 4.4.1.3. Broj graftova

4.4.2. Pokazatelji postoperativnog toka i komplikacija

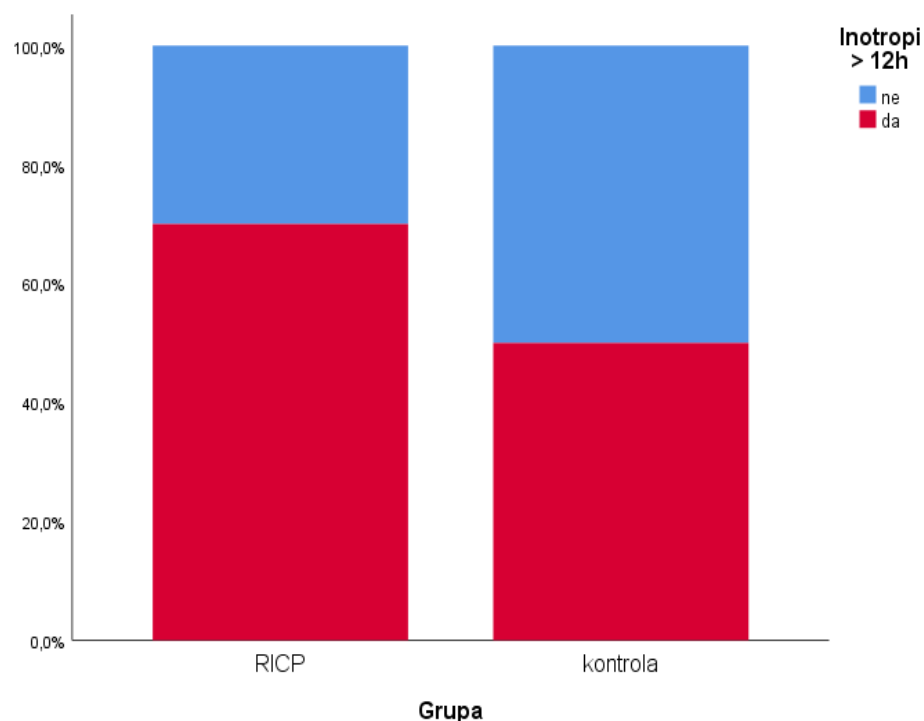
Inotropni lekovi

Distribucija pacijenata po vremenu trajanja potpore inotropnim lekovima u odnosu na ispitivane grupe je prikazana u tabeli 4.4.2.1. Pacijenti su u odnosu na broj podeljeni u grupe kojima je inotropna potpora trajala do 12h i one koje su je imali duže od 12h.

Tabela 4.4.2.1. Inotropi

			Inotropi > 12h		
			ne	da	Ukupno
Grupa	RICP	N	9	21	30
		%	30,0%	70,0%	100,0%
	kontrola	N	15	15	30
		%	50,0%	50,0%	100,0%
Ukupno		N	24	36	60
		%	40,0%	60,0%	100,0%

Distribucija pacijenata ukazuje da je procenat pacijenata koji su duže od 12h dobijali infuziju inotropnih lekova za 20% veći u RICP grupi ali statističkom analizom nije dobijena značajna razlika između ispitivanih grupa ($X^2=2,500$; $p=0,114$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.2.1).



Grafikon 4.4.2.1. Učestalost upotrebe inotropne potpore

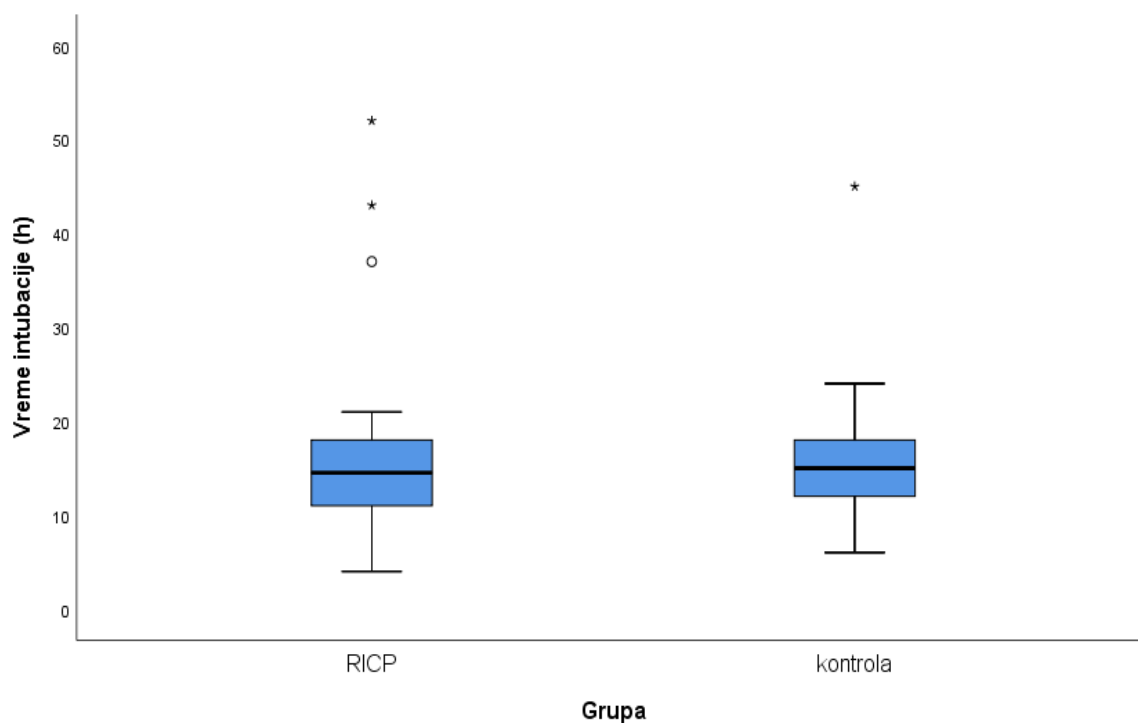
Vreme trajanja mehaničke ventilacije – intubacije

Deskriptivna statistika vremena intubacije po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.2.2.

Tabela 4.4.2.2. Vreme intubacije

Grupa	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
RICP	16.37	10.38	14.50	11.00	18.00
kontrola	15.80	7.08	15.00	12.00	18.00
Ukupno	16.08	8.81	15.00	11.00	18.00

Medijane vremena intubacije (kao i aritmetičke sredine) su gotovo identične u ispitivanim grupama, pa je očekivano da statističkom analizom ne dobijemo značajnost razlike ($Z=0,556$; $p=0,578$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.2.2).



Grafikon 4.4.2.2. Vreme intubacije

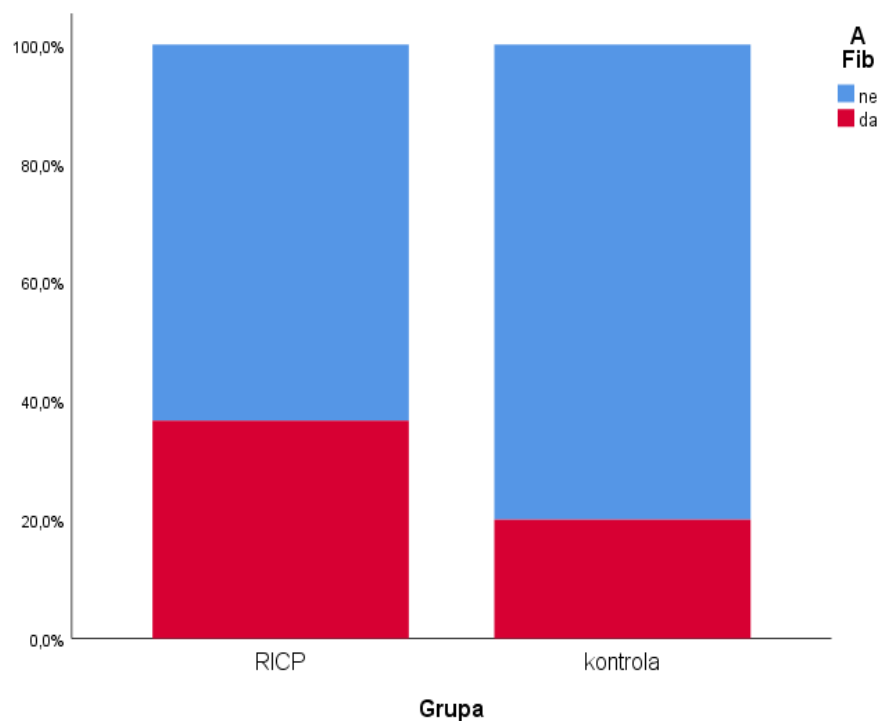
Atrijalna fibrilacija

Distribucija pacijenata sa novonastalom postoperativnom atrijalnom fibrilacijom po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.2.3.

Tabela 4.4.2.3. Atrijalna fibrilacija

Grupa			A Fib		Ukupno
			ne	da	
RICP	N		19	11	30
	%		63,3%	36,7%	100,0%
kontrola	N		24	6	30
	%		80,0%	20,0%	100,0%
Ukupno	N		43	17	60
	%		71,7%	28,3%	100,0%

Učestalost pacijenata, odnosno procenat pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom je veći u grupi RICP za gotovo 17%. ali statističkom analizom je utvrđeno da ova razlika nije statistički značajna ($X^2=2,052$; $p=0,152$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.2.3).



Grafikon 4.4.2.3. Učestalost atrijalne fibrilacije

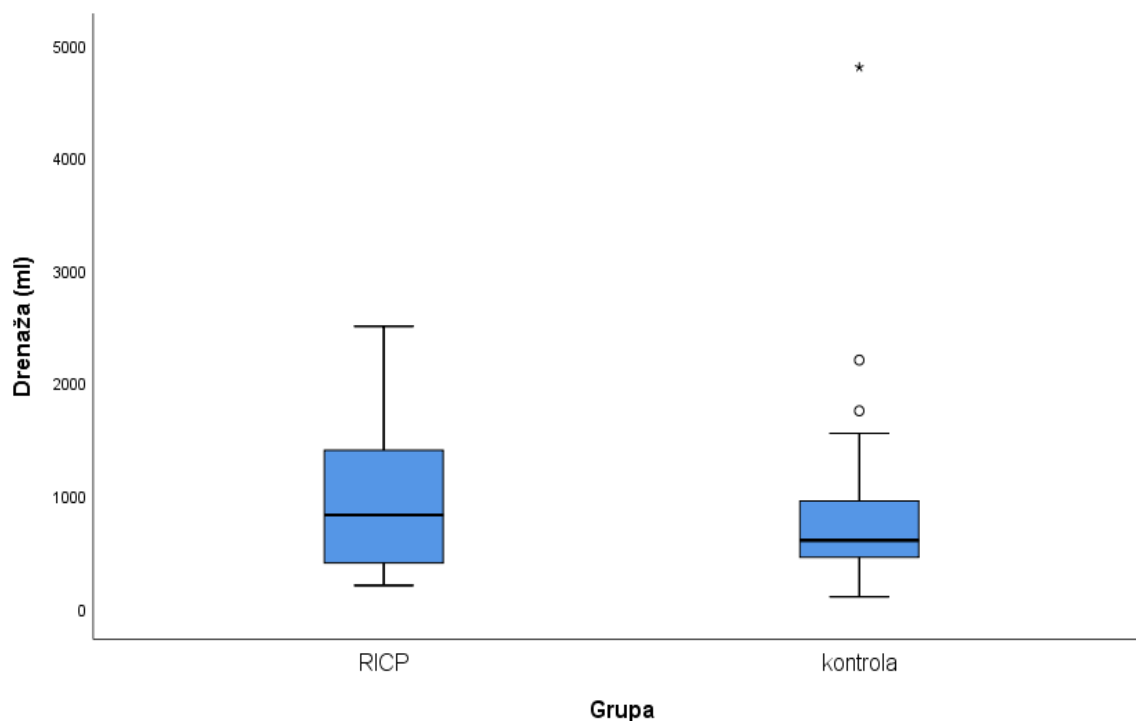
Postoperativna torakalna drenaža

Deskriptivna statistika drenaže po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.2.4.

Tabela 4.4.2.4. Postoperativna drenaža

Grupa	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
RICP	956.7	616.7	825	400	1,400
kontrola	871.8	879.3	600	450	950
Ukupno	914.2	754.2	650	450	1175

Medijana (kao i aritmetička sredina) količine drenirane tečnosti je nešto veća u RICP grupi pacijenata. Ipak, statističkom analizom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa ($Z=0,948$; $p=0,343$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.2.4).



Grafikon 4.4.2.4. Postoperativna drenaža

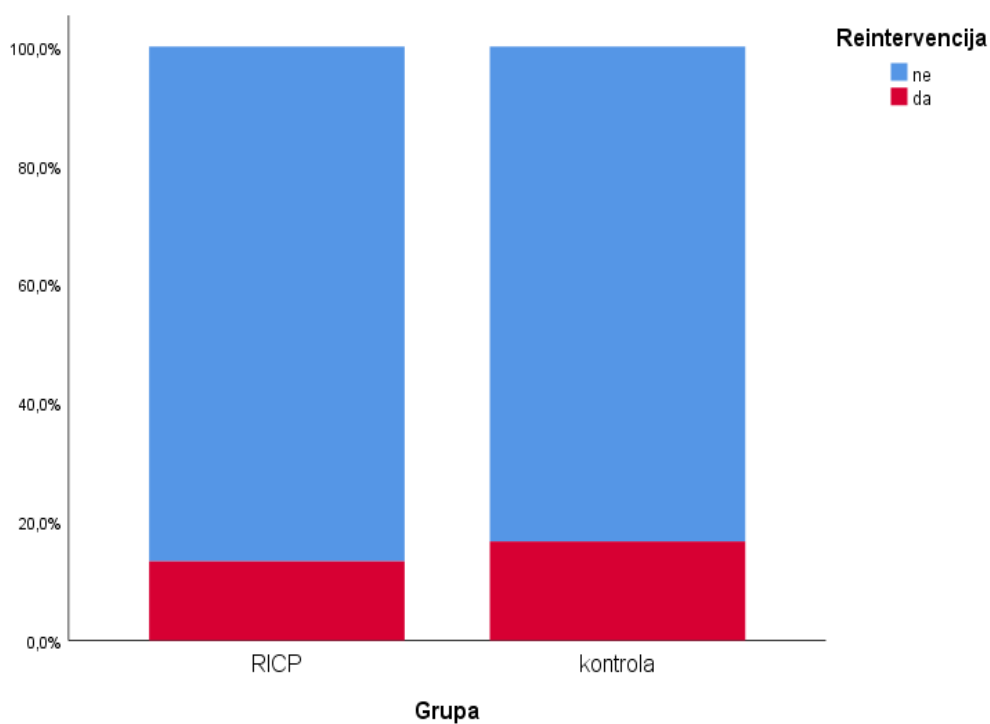
Reintervencija – retorakotomija zbog povećane drenaže

Distribucija pacijenata koji su imali reintervenciju po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.2.5.

Tabela 4.4.2.5. Učestalost reintervencija

			Reintervencija		Ukupno
			ne	da	
Grupa	RICP	N	26	4	30
		%	86,7%	13,3%	100,0%
	kontrola	N	25	5	30
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Ukupno	N		51	9	60
	%		85,0%	15,0%	100,0%

Učestalost, odnosno procenat pacijenta koji su imali reintervenciju je gotovo identičan u obe ispitivane grupe, pa je očekivano da nema statistički značajne razlike između grupa ($p=1,000$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.2.5).



Grafikon 4.4.2.5. Reintervencija

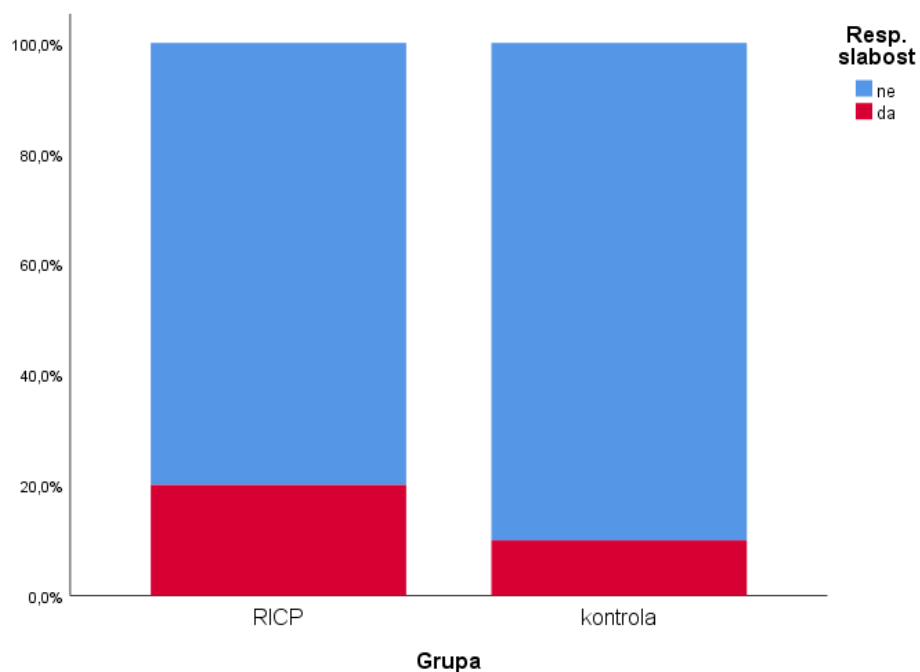
Respiratorna slabost

Distribucija pacijenata koji su imali respiratornu slabost po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.2.6.

Tabela 4.4.2.6. Respiratorna slabost

Grupa			Resp. slabost		Ukupno
			ne	da	
RICP	N		24	6	30
		%	80,0%	20,0%	100,0%
kontrola	N		27	3	30
		%	90,0%	10,0%	100,0%
Ukupno	N		51	9	60
		%	85,0%	15,0%	100,0%

Respiratorna slabost je bila dva puta češća u RICP grupi pacijenata i evidentno je da se radi o razlici od 10% između grupa. Ipak, statističkom analizom je utvrđeno da ova razlika nije statistički značajna ($p=0,427$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.2.6).



Grafikon 4.4.2.6. Respiratorna slabost

Infekcije

Nijedan pacijent u studiji nije imao infekciju u zoni hirurškog rada (infekcija rane).

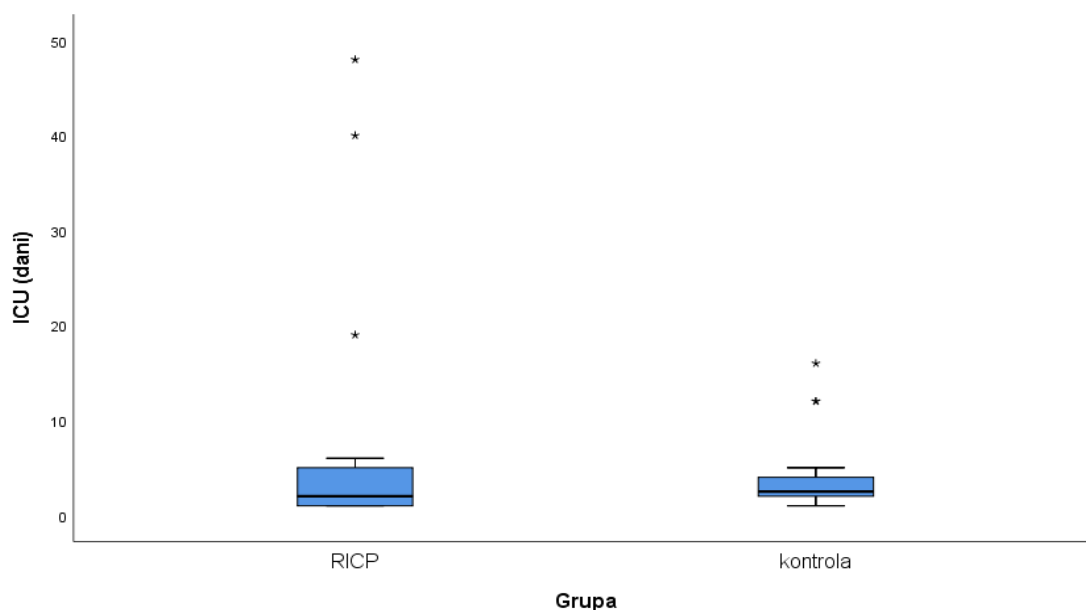
Broj dana u jedinici intenzivnog lečenja (JIL)

Deskriptivna statistika broja dana u jedinici intenzivnog lečenja kod svih pacijenata zajedno i po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.2.7.

Tabela 4.4.2.7. Broj dana u jedinici intenzivnog lečenja

Grupa	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
RICP	5.83	10.95	2.0	1	5
kontrola	3.57	3.56	2.5	2	4
Ukupno	4.70	8.16	2.0	1	4

Varijabilitet broja dana u jedinici intenzivnog lečenja je veoma veliki u RICP grupi, pa tumačimo medijane. Medijana broja dana u JIL je vrlo slična u obe ispitivane grupe. Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike među grupama po broju dana u JIL ($Z=-0,136$; $p=0,892$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.2.7).



Grafikon 4.4.2.7. Broj dana u jedinici intenzivnog lečenja (JIL)

Postoperativni dani

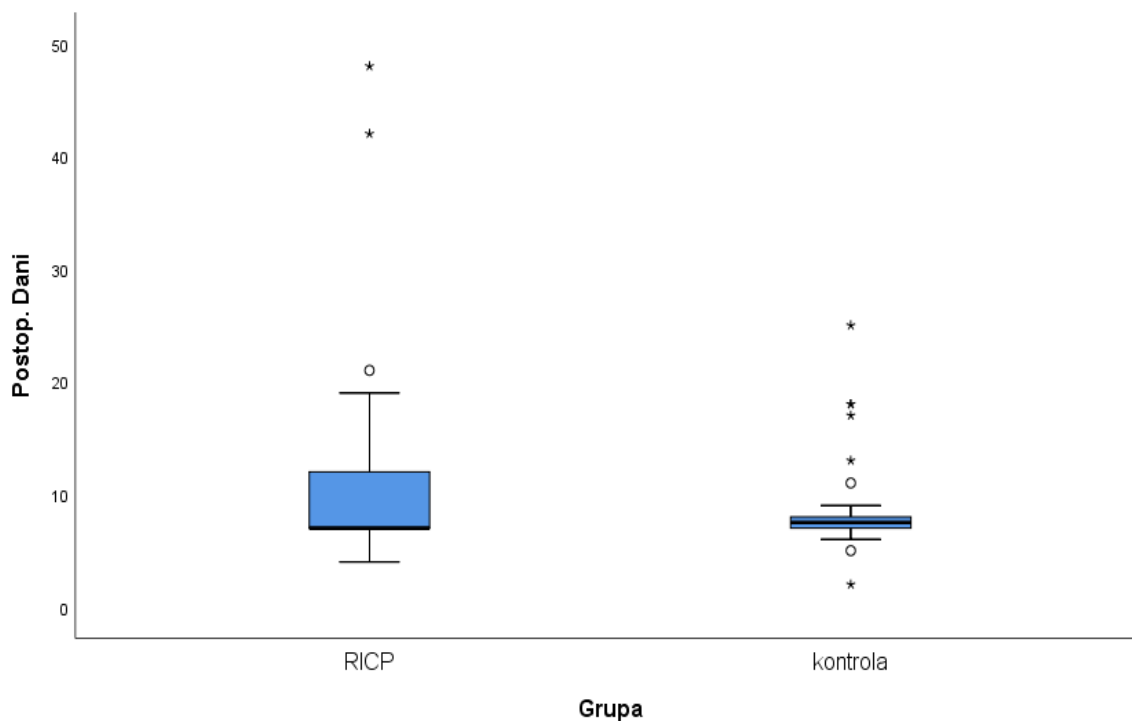
Deskriptivna statistika broja postoperativnih dana kod svih pacijenata zajedno i po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.2.8.

Tabela 4.4.2.8. Postoperativni dani

Grupa	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
RICP	11.40	10.09	7.0	7.0	12.0
kontrola	8.97	4.72	7.5	7.0	8.0
Ukupno	10.18	7.91	7.0	7.0	9.5

Kao i broj dana u jedinici intenzivnog lečenja, varijabilitet postoperativnih dana je veoma visok pa se oslanjamo na tumačenje medijana sa kvartilima. Medijana broja postoperativnih dana je veoma slična u ispitivanim grupama. Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa po broju postoperativnih dana. ($Z=-0,091$; $p=0.928$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.2.8).



Grafikon 4.4.2.8. Broj postoperativnih dana

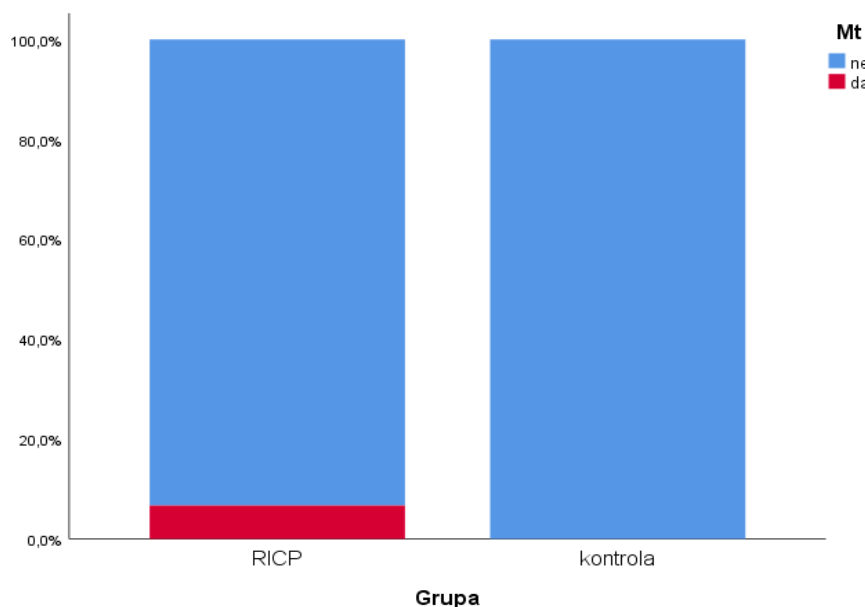
Smrtni ishod

Distribucija pacijenata sa smrtnim ishodom po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.2.9.

Tabela 4.4.2.9. Smrtni ishod

Grupa			Mt		Ukupno
			ne	da	
RICP	N	28	2	30	
	%	93,3%	6,7%	100,0%	
kontrola	N	30	0	30	
	%	100,0%	0,0%	100,0%	
Ukupno	N	58	2	60	
	%	96,7%	3,3%	100,0%	

Od ukupnog broja pacijenata, samo su dva imala smrtni ishod i oba su u RICP grupi. Statističkom analizom, Fišerovim testom tačne verovatnoće, utvrđeno je da nema značajne razlike između grupa po smrtnom ishodu ($p=0,492$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.2.9).



Grafikon 4.4.2.9. Mortalitet

4.4.3. Opis i analiza hemodinamskih parametara

Na kraju, urađene su analize ponovljenih merenja za parametre koji su praćeni u dve ili više vremenskih tačaka. Varijable *srčani minutni volumen*(CO), *srednji arterijski pritisak* (ART mean), *plućni kapilarni pritisak* (PCWP) i *srčani indeks* (CI) su praćene u pet vremenskih tačaka (0h, 1h, 6h, 12h i 24h), troponin je praćen u sedam vremenskih tačaka (0h, 1h, 6h, 12h, 24h, 48h i 72h), dok su CKMB i CRP praćeni u dve vremenske tačke (0h i 24h).

CO - srčani minutni volumen

Deskriptivna i analitička statistika CO za svaku vremensku tačku posebno i po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.3.1.

Tabela 4.4.3.1. CO (l/min)

	Grupa				p (između grupa)	vrednost*
	RICP		kontrola			
	A.S.	SD	A.S.	SD		
Pre	4,07	,94	4,14	1,05	0,776	
1h	5,46	1,72	5,59	1,75	0,778	
6h	5,47	1,49	5,41	1,73	0,880	
12h	5,75	1,40	5,56	1,65	0,616	
24h	5,83	1,38	6,16	1,73	0,417	

*t test za nezavisne uzroke

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti vrlo slične među grupama u svakoj ispitivanoj tački. Analizom varijanse ponovljenih merenja je utvrđeno da postoji statistički značajna promena vrednosti CO kod svih pacijenata zajedno ($F=22,736$; $p<0,001$; $Eta^2_{part}=0,282$), ali nema značajnog uticaja procedure na ovu promenu ($F=0,430$; $p=0,737$; $Eta^2_{part}=0,007$).

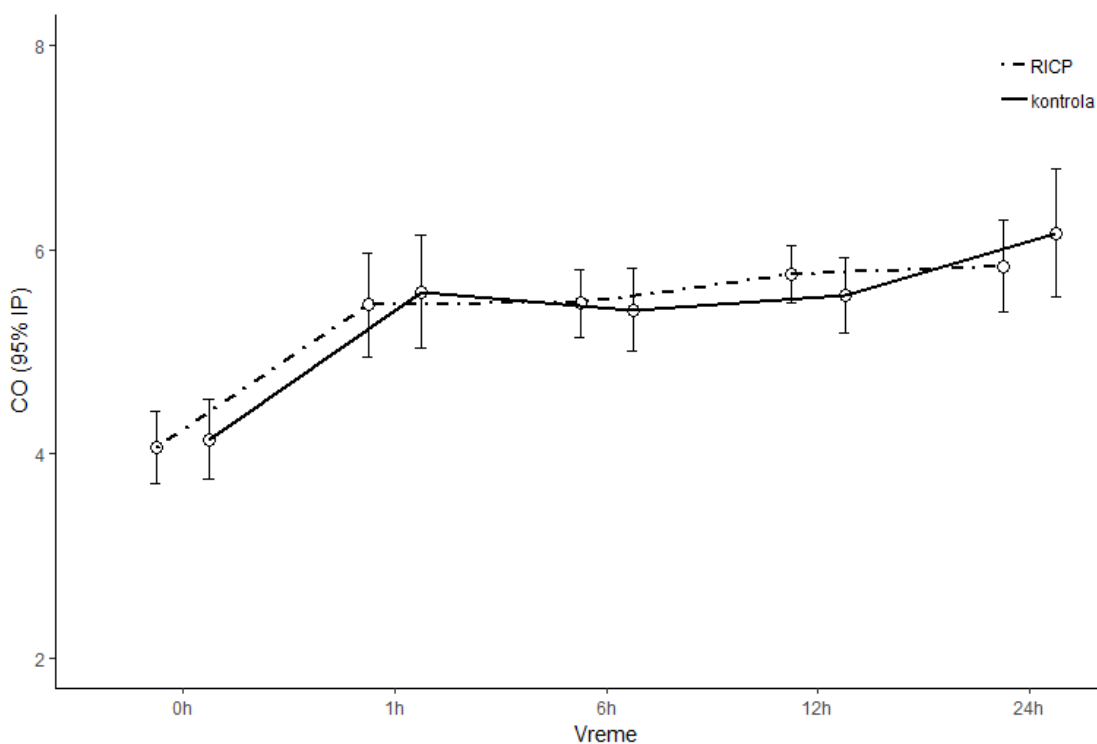
Naknadnim poređenjima, utvrđeno je između kojih merenja unutar svake grupe je razlika statistički značajna (Tabela 4.4.3.2).

Tabela 4.4.3.2. Naknadna poređenja (p vrednosti)

	Vreme	0h	1h	6h	12h
RICP	1h	<0,001			
	6h	<0,001	,965		
	12h	<0,001	,341	,197	
	24h	<0,001	,378	,276	,790
Kontrola	1h	<0,001			
	6h	<0,001	,567		
	12h	<0,001	,918	,502	
	24h	<0,001	,175	,025	,047

Podvučene p vrednosti predstavljaju one koje su značajne kada se uradi Bonferroni korekcija odnosno značajne razlike na nivou $\alpha=0,005$

Kao što se vidi iz rezultata ponovljenih merenja, jedine značajne razlike su između prvog merenja i ostalih merenja u obe ispitivane grupe. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.3.1).



Grafikon 4.4.3.1. CO

ART mean - Srednji sistemski arterijski pritisak

Deskriptivna i analitička statistika ART za svaku vremensku tačku posebno i po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.3.3.

Tabela 4.4.3.3. ART mean

	Grupa				p vrednost* (između grupa)
	RICP		kontrola		
	A.S.	SD	A.S.	SD	
Pre	72,77	13,46	74,80	11,20	0,527
1h	72,90	11,27	72,97	10,38	0,981
6h	78,37	11,34	77,73	12,19	0,836
12h	82,23	10,03	79,33	12,44	0,324
24h	79,13	10,12	80,10	11,79	0,735

*t test za nezavisne uzroke

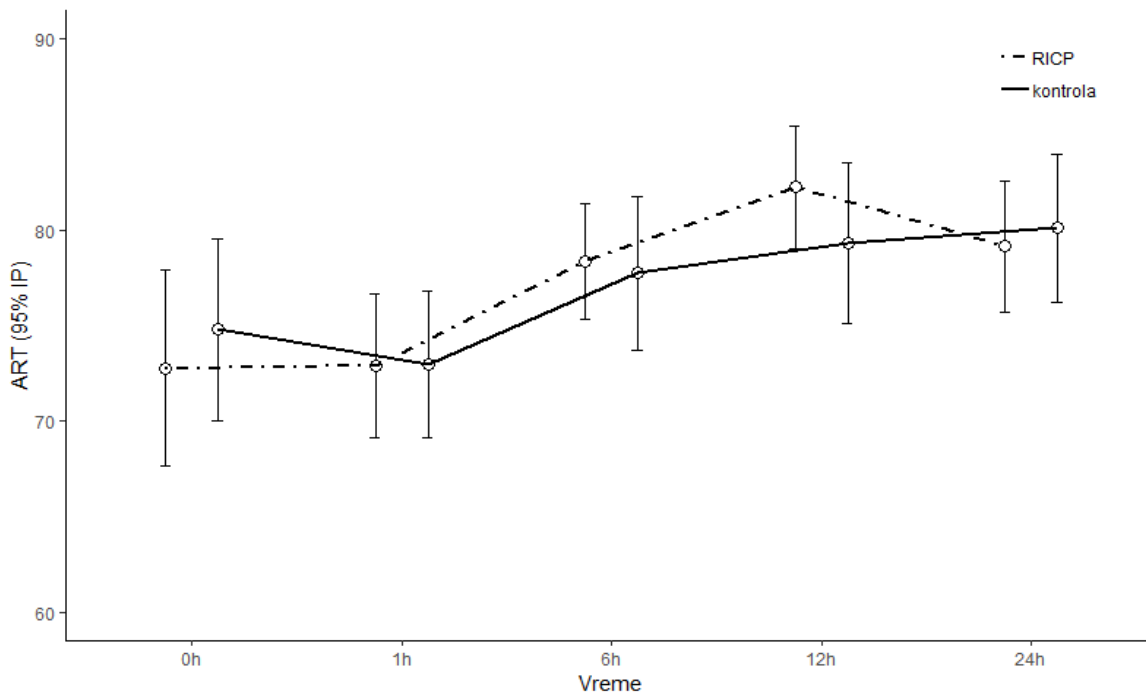
Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti vrlo slične između grupa u svakoj ispitivanoj vremenskoj tački. Analizom varijanse ponovljenih merenja je utvrđeno da postoji statistički značajna promena vrednosti ART kod svih pacijenata zajedno ($F=6,494$; $p<0,001$; $Eta^2_{part}=0,101$), ali nema značajnog uticaja procedure na ovu promenu ($F=0,457$; $p=0,717$; $Eta^2_{part}=0,008$). Naknadnim poređenjima, utvrđeno je između kojih merenja unutar svake grupe je razlika statistički značajna (Tabela 4.4.3.4).

Tabela 4.4.3.4. Naknadna poređenja (p vrednosti)

	Vreme	0h	1h	6h	12h
RICP	1h	,959			
	6h	,083	,042		
	12h	,007	,001	,113	
	24h	,052	,037	,720	,154
Kontrola	1h	,486			
	6h	,359	,075		
	12h	,186	,016	,508	
	24h	,105	,018	,271	,722

Podvučene p vrednosti predstavljaju one koje su značajne kada se uradi Bonferroni korekcija odnosno značajne razlike na nivou $\alpha=0,005$

Kao što se vidi iz rezultata ponovljenih merenja, značajne razlike su između prvog merenja i 12h u grupi RICP, kao i 1h i 6h, 12h i 24h u obe grupe. Ali primenom Bonferroni korekcije, jedina statistički značajna razlika je između 1h i 12h u grupi RICP. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.3.2).



Grafikon 4.4.3.2. ART

PCWP - Plućni kapilarni pritisak

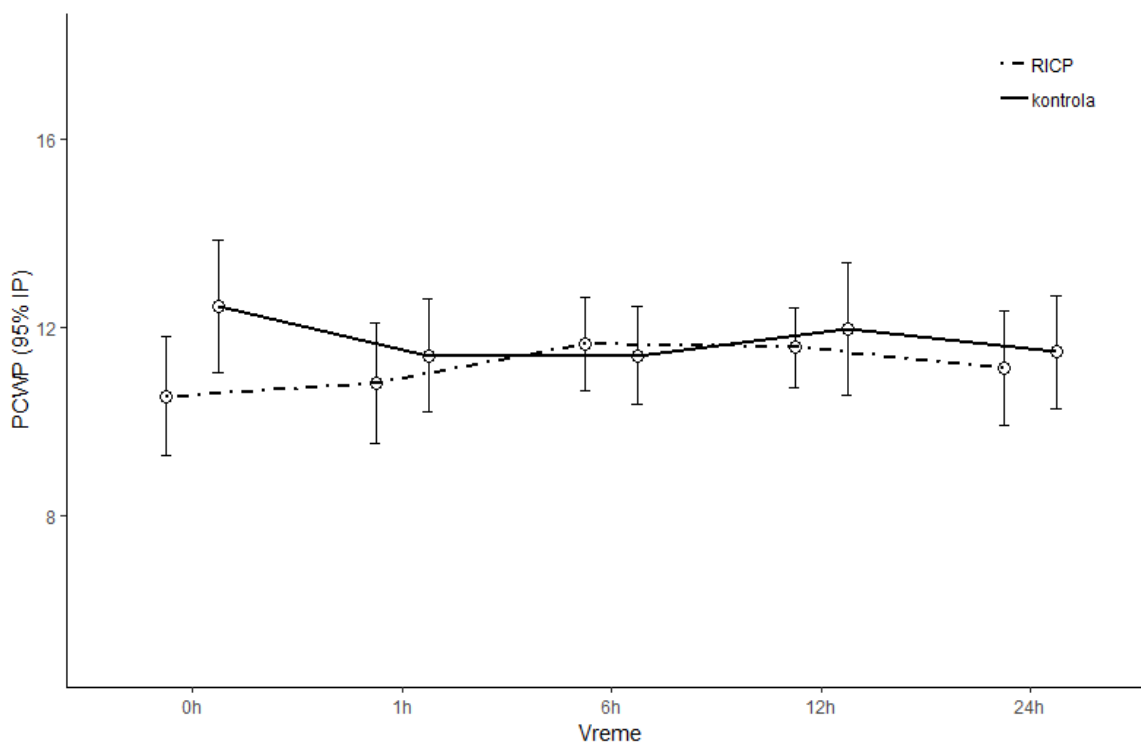
Deskriptivna i analitička statistika PCWP za svaku vremensku tačku posebno i po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.3.5.

Tabela 4.4.3.5. Pulmonalni kapilarni okluzioni pritisak –PCWP (mmHg)

	Grupa				p (između grupa)	vrednost*
	RICP		kontrola			
	A.S.	SD	A.S.	SD		
Pre	10,53	3,47	12,43	3,87	0,050	
1h	10,80	4,29	11,40	3,09	0,537	
6h	11,63	3,33	11,40	3,51	0,792	
12h	11,57	3,02	11,97	4,19	0,673	
24h	11,13	3,44	11,47	3,69	0,719	

*t test za nezavisne uzroke

Na osnovu dobijenih rezultata, utvrđeno je da je razlika jedino značajna (na samoj granici konvencionalnog nivoa značajnosti) u prvom vremenu. Naime, prosečna vrednost je za skoro dve jedinice manja u grupi RICP. U prvom satu takođe postoji razlika, koja je značajno manja, da bi u ostalim vremenskim tačkama prosečne vrednosti bile gotovo izjednačene. Analizom varijanse ponovljenih merenja je utvrđeno da ne postoji statistički značajna promena vrednosti PCWP kod svih pacijenata zajedno ($F=0,365$; $p=0,809$; $Eta^2_{part}=0,006$), a nema ni značajnog uticaja procedure na ovu promenu ($F=0,913$; $p=0,448$; $Eta^2_{part}=0,015$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.3.3).



Grafikon 4.4.3.3. Pulmonalni kapilarni okluzioni pritisak -PCWP

Srčani indeks—CI

Deskriptivna i analitička statistika CI za svaku vremensku tačku posebno i po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.3.6.

Tabela 4.4.3.6. Srčani indeks – CI(l/min)

	Grupa				p vrednost* (između grupa)
	RICP		kontrola		
	A.S.	SD	A.S.	SD	
Pre	2,07	,39	2,10	,44	0,803
1h	2,74	,78	2,81	,83	0,738
6h	2,79	,64	2,69	,72	0,545
12h	2,93	,64	2,83	,70	0,554
24h	3,12	,87	3,19	,85	0,759

*t test za nezavisne uzroke

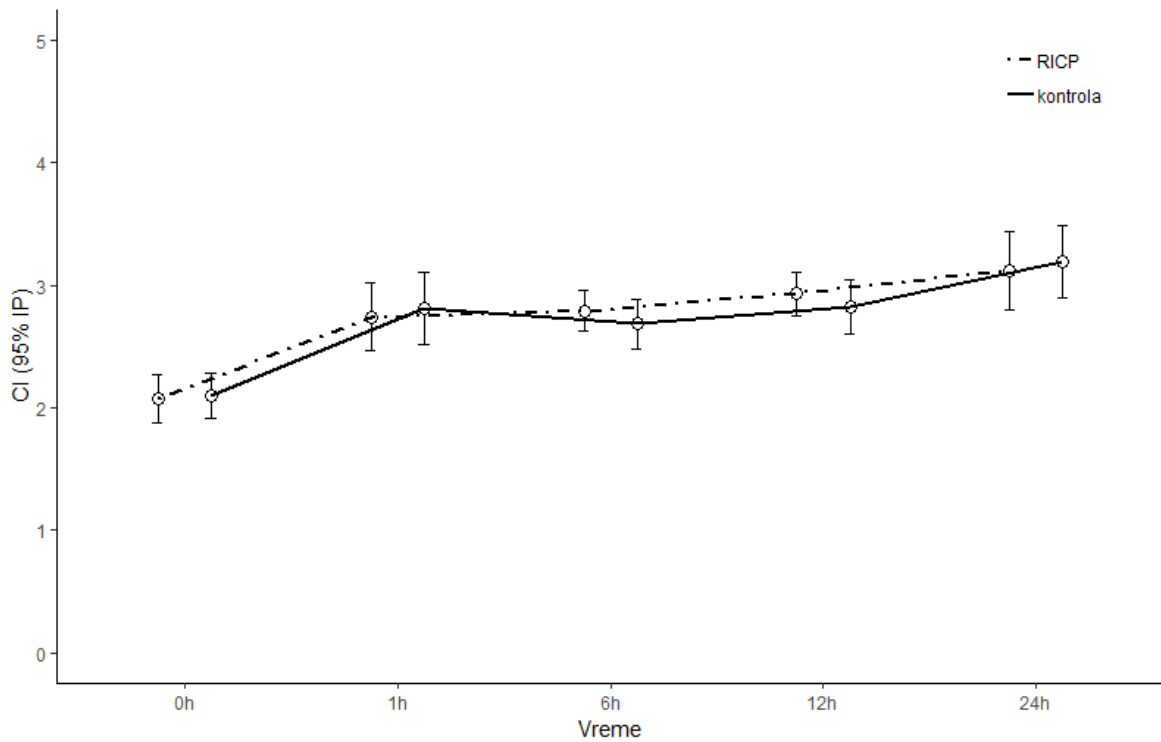
Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti vrlo slične između grupa u svakoj ispitivanoj tački. Analizom varijanse ponovljenih merenja je utvrđeno da postoji statistički značajna promena vrednosti CI kod svih pacijenata zajedno ($F=22,708$; $p<0,001$; $\text{Eta}^2_{\text{part}}=0,281$) ali nema značajnog uticaja procedure na ovu promenu ($F=0,292$; $p=0,832$; $\text{Eta}^2_{\text{part}}=0,005$). Naknadnim poređenjima, utvrđeno je između kojih merenja unutar svake grupe je razlika statistički značajna (Tabela 4.4.3.7).

Tabela 4.4.3.7. Naknadna poređenja (p vrednosti)

	Vreme	0h	1h	6h	12h
RICP	1h	<u><0,001</u>			
	6h	<u><0,001</u>	,750		
	12h	<u><0,001</u>	,298	,282	
	24h	<u><0,001</u>	,103	,067	,265
Kontrola	1h	<u><0,001</u>			
	6h	<u><0,001</u>	,420		
	12h	<u><0,001</u>	,941	,271	
	24h	<u><0,001</u>	,105	,006	,038

Podvučene p vrednosti predstavljaju one koje su značajne kada se uradi Bonferroni korekcija odnosno značajne razlike na nivou $\alpha=0,005$

Kao što se vidi iz rezultata ponovljenih merenja, jedine značajne razlike su između prvog merenja i ostalih merenja u obe ispitivane grupe. Značajna je i razlika između 6h i 24h, kao i 12h i 24h u kontrolnoj grupi, ali bez korekcije. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.3.4)



Grafikon 4.4.3.4. CI

4.4.4. Pokazatelji protekcije miokarda i oštećenja srčanog mišića

Troponin - cTnI

Deskriptivna i analitička statistika Troponina za svaku vremensku tačku posebno i po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.4.1. Obzirom da troponin nema normalnu raspodelu, pored aritmetičkih sredina i standardnih devijacija, prikazana je i medijana sa 25-im i 75-im percentilom.

Tabela 4.4.4.1. Troponin(ng/ml)

	RICP		Kontrola		p vrednost* (između grupa)
	A.S±SD	Med(25-75 th perc)	A.S±SD	Med(25-75 th perc)	
Pre	0,61±1,45	0,04(0,01-0,38)	0,79±1,95	0,07(0,01-0,42)	0,881
1h	2,15±4,67	1,12(0,60-1,86)	1,14±1,33	0,73(0,39-1,13)	0,088
6h	4,59±6,36	3,23(2,34-4,34)	3,39±2,79	2,79(1,72-4,55)	0,433
12h	3,59±2,68	2,83(1,78-4,73)	3,87±3,65	2,50(1,66-5,11)	0,865
24h	2,94±3,02	2,00(1,05-3,20)	4,00±4,60	2,04(0,94-5,40)	0,859
48h	1,71±1,67	1,09(0,59-2,53)	2,13±2,32	1,23(0,56-2,51)	0,877
72h	1,18±1,40	0,54(0,32-1,89)	1,24±1,45	0,70(0,23-1,39)	0,871

*Mann-Whitney U test

Na osnovu dobijenih rezultata je utvrđeno da ne postoji značajna razlika između vrednosti troponina u bilo kojoj vremenskoj tački. Statističkom analizom, Friedman-ovim testom je utvrđeno da postoji značajna razlika između ovih sedam merenja kod svih pacijenata zajedno ($X^2=234,157$; $p<0,001$). Kada se pacijenti podele na grupe, utvrđeno je da postoji značajna razlika vrednosti troponina u grupi RICP ($X^2=124,735$; $p<0,001$), kao i u kontrolnoj grupi ($X^2=111,320$; $p<0,001$). Naknadnim poređenjima za svaku grupu posebno i bez korekcije, dobijene su p vrednosti prikazane u tabeli 4.4.4.2.

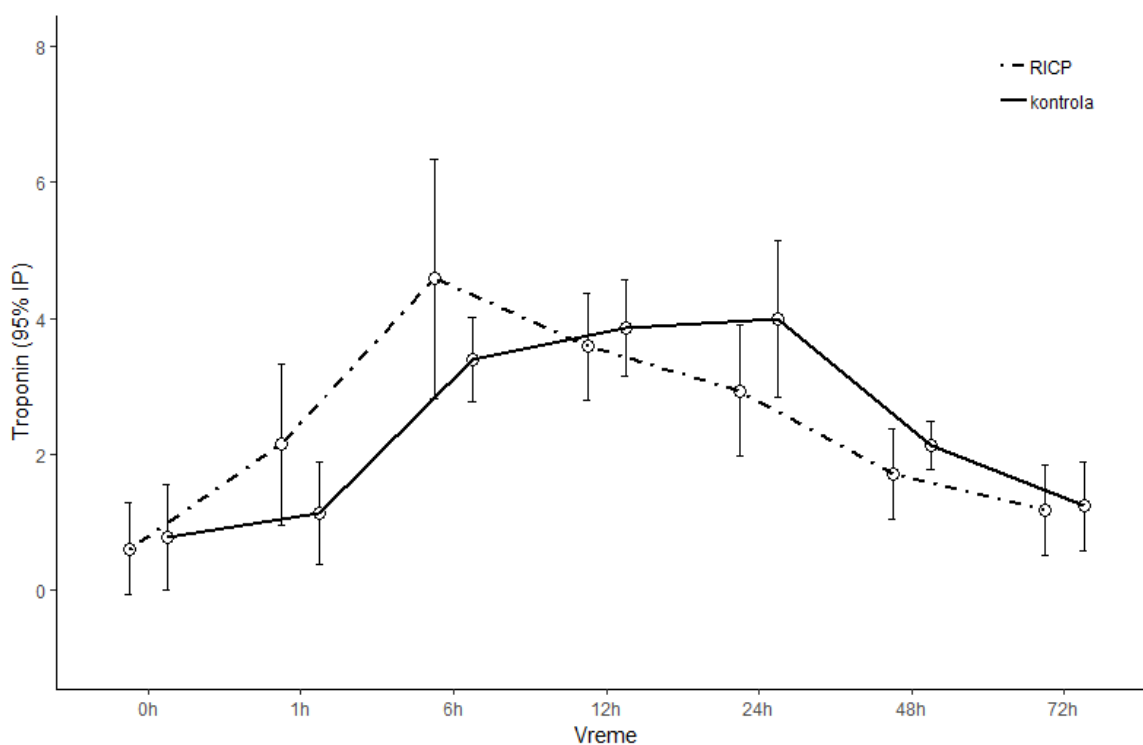
Tabela 4.4.4.2. Naknadna poređenja

	Vreme	0h	1h	6h	12h	24h	48h
RICP	1h	<u><0,001</u>					
	6h	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>				
	12h	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,422			
	24h	<u><0,001</u>	0,008	0,012	0,001		
	48h	0,004	0,943	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	
	72h	0,020	0,088	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
Kontrola	1h	<u>0,002</u>					
	6h	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>				
	12h	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,600			
	24h	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,750	0,082		
	48h	<u><0,001</u>	0,100	0,005	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	
	72h	0,028	0,719	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>

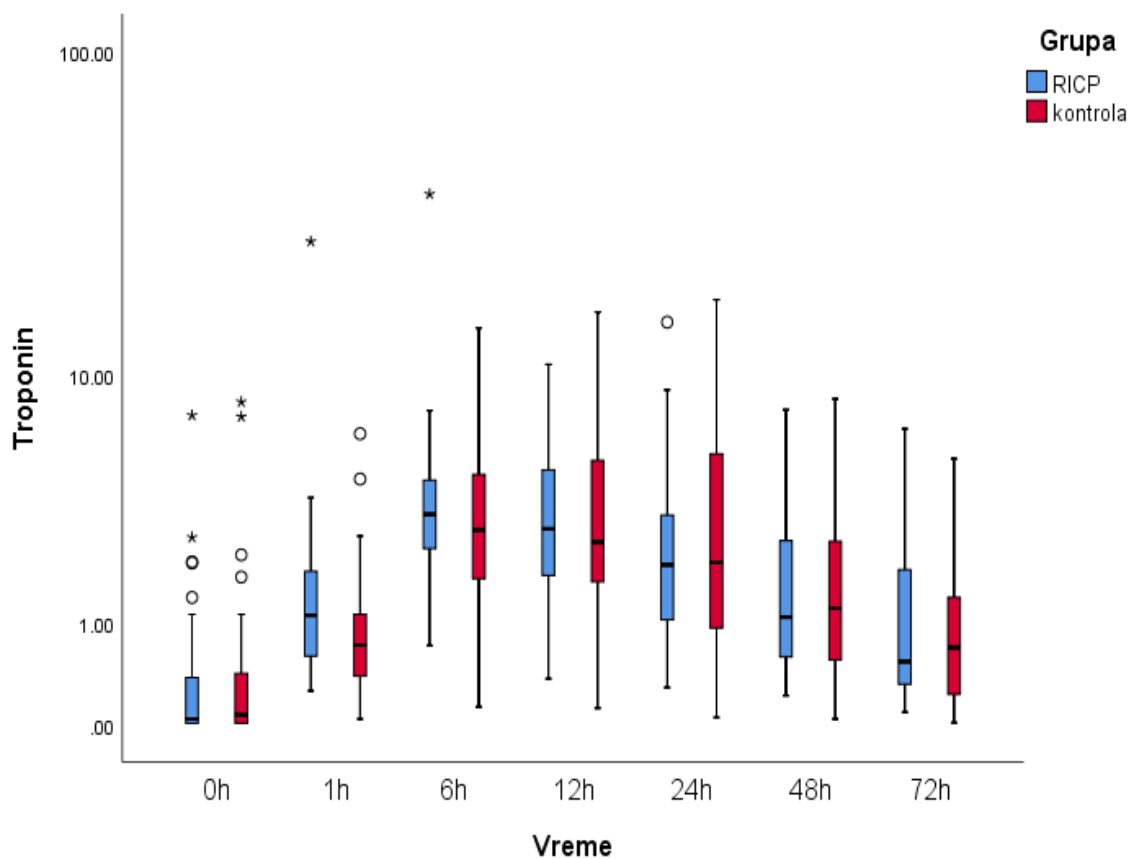
Podvučene p vrednosti predstavljaju one koje su značajne kada se uradi Bonferroni korekcija odnosno značajne razlike na nivou $\alpha=0,002$

Iz tabele se vidi da se u obe grupe radi o sličnim rezultatima.

Da bi potvrdili dobijene rezultate, troponin je transformisan logaritmovanjem. Urađen je linearni miks model sa *Compound symmetry* tipom kovarijanse za ponovljena merenja. Rezultati ovog modela ukazuju da postoji značajna promena vrednosti troponina u vremenu ($F=107,437$; $p<0,001$), ali nema statistički značajnog uticaja procedure, odnosno grupe na promenu vrednosti troponina ($F=0,828$; $p=0,549$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.4.1 i Grafikon 4.4.4.2).

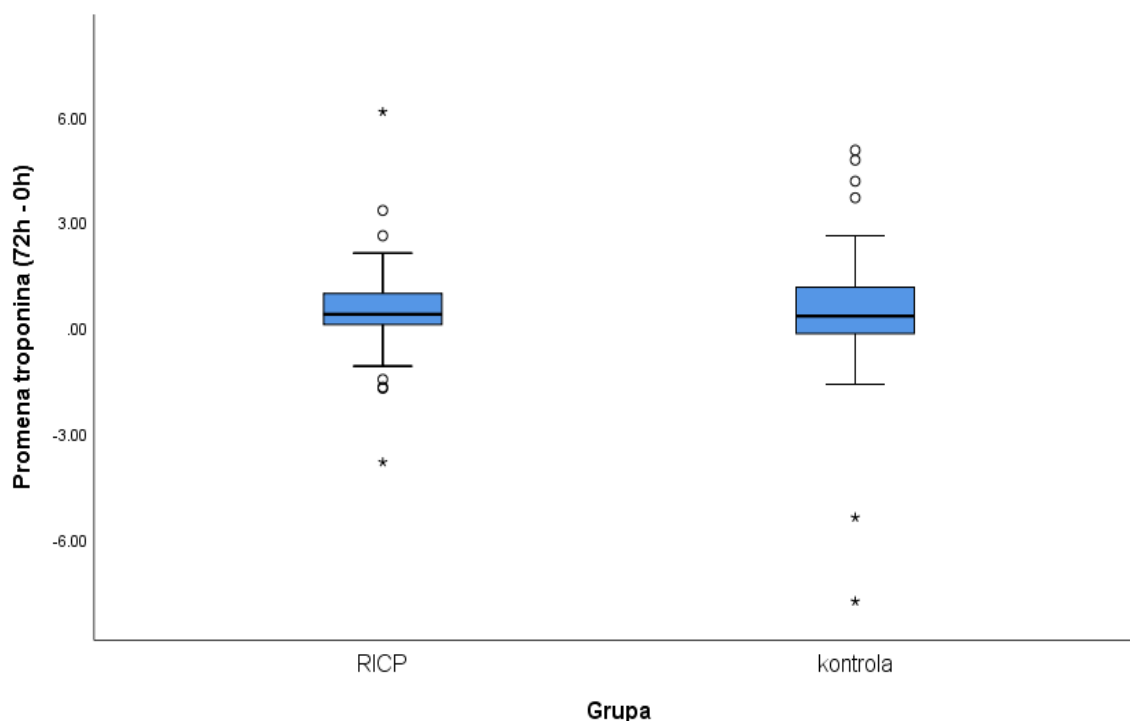


Grafikon 4.4.4.1. Troponin (prosečne vrednosti sa intervalom poverenja)



Grafkon 4.4.4.2. Troponin (medijane, kvartili)

Kada se izračuna razlika vrednosti troponina na početku i na kraju praćenja ($Troponin_{72h} - Troponin_{0h}$), utvrđeno je da su vrednosti promena vrlo slične što je prikazano grafikonom 4.4.4.3. Naime, u RICP grupi promena troponina iznosi $0,569 \pm 1,761$, odnosno 0,370 (0,960 - 0,080) kada se posmatraju medijane i kvartili. Promena troponina u kontrolnoj grupi iznosi $0,453 \pm 2,495$, odnosno 0,320 (1,140-0,180). Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa po promeni troponina ($Z=-0,214$; $p=0,830$).



Grafikon 4.4.4.3. Promena troponina u roku od 72h

CKMB – Kreatinin kinaza MB

Deskriptivna i analitička statistika CKMB za svaku vremensku tačku posebno i po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.4.3. S obzirom da CKMB nema normalnu raspodelu, pored aritmetičkih sredina i standardnih devijacija, prikazana je i medijana sa 25-im i 75-im percentilom.

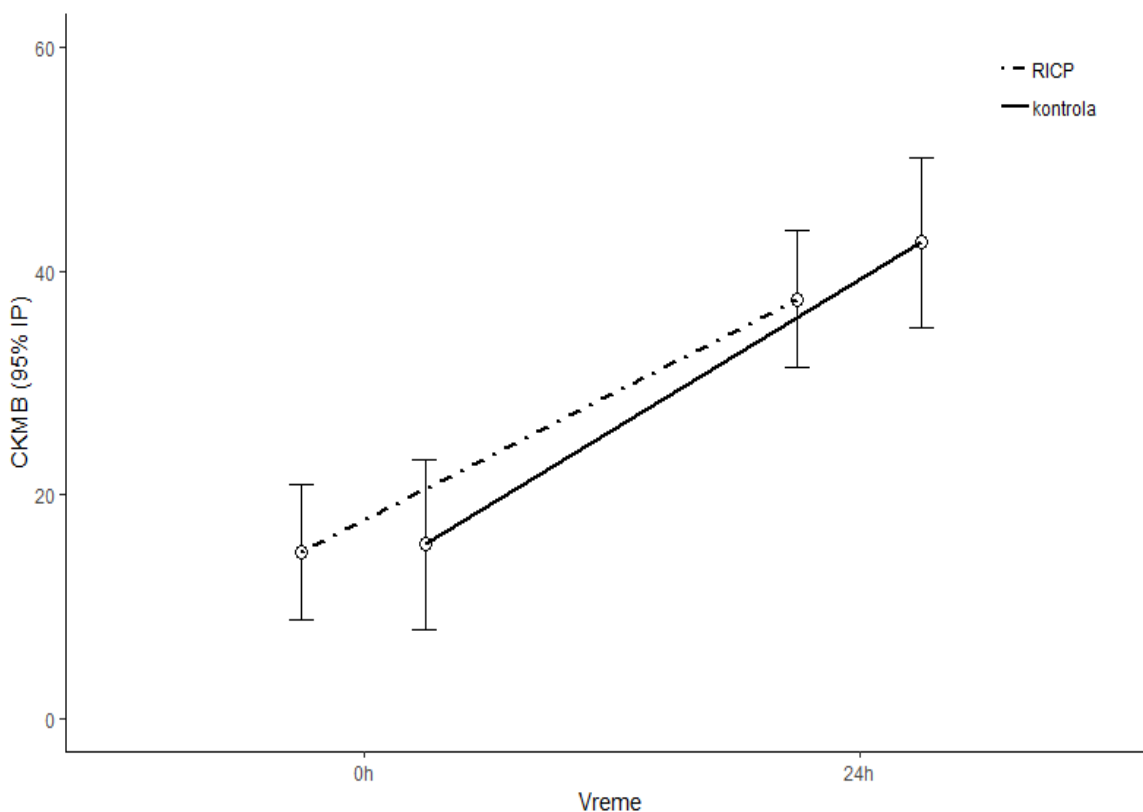
Tabela 4.4.4.3. CKMB

	RICP		Kontrola		p vrednost* (između grupa)
	A.S±SD	Med(25-75 th perc)	A.S±SD	Med(25-75 th perc)	
Pre	14,87±13,33	11,3(9,4-16,2)	15,56±8,7	13(10,4-16,7)	0,167
24h	37,47±20,89	32,8(22-51,1)	42,57±25,53	38,05(25,1-54,2)	0,492

*Mann-Whitney U test

Na osnovu dobijenih rezultata je utvrđeno da nema značajnih razlika u vrednosti CKMB između grupa u ispitivanim vremenskim tačkama. Takođe utvrđeno je da postoji značajna

razlika u vrednosti CKMB pre i nakon 24h u RICP grupi ($t=-5,350$; $p<0,001$), kao i u kontrolnoj grupi ($t=-5,128$; $p<0,001$). Ipak, analizom je utvrđeno da iako postoji promena vrednosti u vremenu, ne postoji uticaj procedure na samu promenu ($F=0,427$; $p=0,516$). Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.4.4).



Grafikon 4.4.4.4. CKMB

CRP – C reaktivni protein

Deskriptivna i analitička statistika CRP-a za svaku vremensku tačku posebno i po ispitivanim grupama je prikazana u tabeli 4.4.4.4. Obzirom da CRP nema normalnu raspodelu, pored aritmetičkih sredina i standardnih devijacija, prikazana je i medijana sa 25-im i 75-im percentilom.

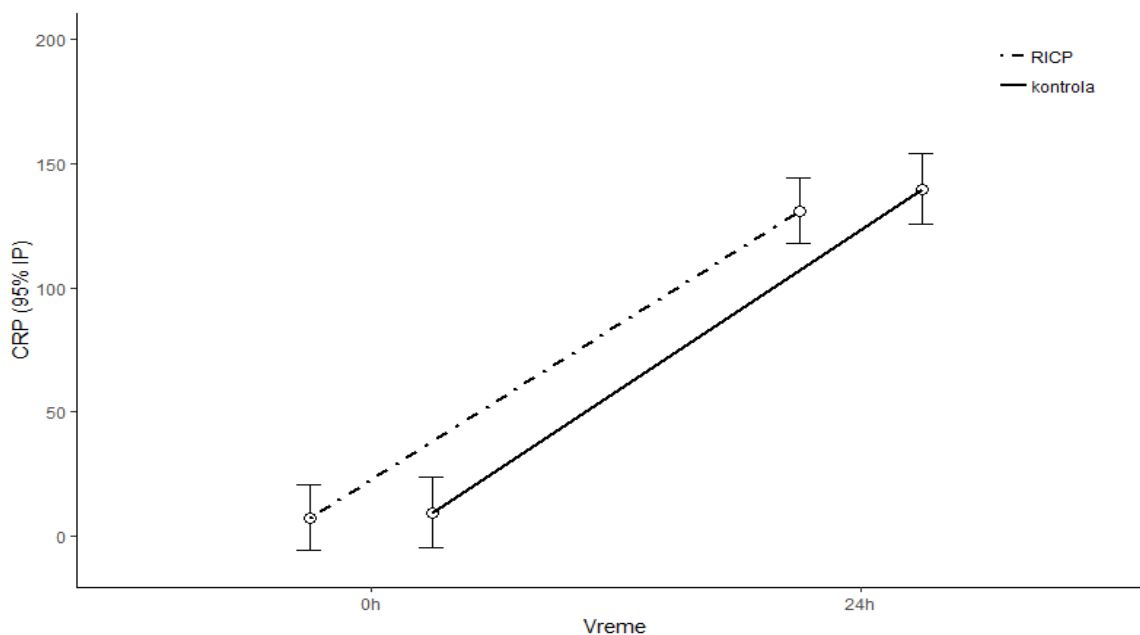
Tabela 4.4.4.4. CRP

	RICP		Kontrola		p vrednost* (između grupa)
	A.S±SD	Med(25-75 th perc)	A.S±SD	Med(25-75 th perc)	
Pre	7,53±10,17	3,55(1,6-8,3)	9,65±14,26	4,95(1,3-10,2)	0,953
24h	130,95±53,46	128,45(93-165,3)	139,81±53,99	139,95(110,4-175,3)	0,416

*Mann-Whitney U test

Na osnovu dobijenih rezultata je utvrđeno da nema značajnih razlika u vrednosti CRP između grupa u ispitivanim vremenskim tačkama. Takođe utvrđeno je da postoji značajna razlika u vrednosti CRP pre i nakon 24h u RICP grupi ($t=13,526$; $p<0,001$), kao i u kontrolnoj grupi ($t=13,280$; $p<0,001$). Ipak, analizom je utvrđeno da iako postoji promena vrednosti u vremenu, ne postoji uticaj procedure na samu promenu ($F=0,254$; $p=0,616$).

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.4.4.5).



Grafikon 4.4.4.5. CRP

5. DISKUSIJA

Akutni koronarni sindrom (AKS) kao posledica koronarne bolesti je vodeći uzrok smrti u odrasloj populaciji u razvijenom svetu. Hirurška revaskularizacija miokarda i dalje zauzima značajno mesto u lečenju bolesnika sa AKS bez ST elevacije (NSTEMI) iako broj ovih procedura u novije vreme opada u odnosu na perkutane intervencije. Aortokoronarni bajpas je i dalje superioran u slučajevima gde postoji bolest glavnog stabla leve koronarne arterije, kompleksna višesudovna koronarna bolest i u visokorizičnih bolesnika⁽⁷⁹⁾. U prilog tome govori i činjenica da je ukupni hospitalni mortalitet nakon primarne hirurške revaskularizacije miokarda oko 2% uključujući i urgentne operacije, visoko rizične bolesnike, uznapredovale životne dobi sa brojnim komorbiditetima. Hirurška revaskularizacija miokarda u NSTEMI AKS je veoma delikatna zbog potencijalne perioperativne ishemijsko-reperfuzione lezije miokarda. Pomenuto je da se najveći broj ovih procedura izvodi uz pomoć vantelesnog krvotoka u ishemijskom srčanom arestu nakon administriranja kardioplegičnog rastvora.

Više od šezdeset godina koliko postoji savremena kardiohirurgija neprekidno se traga za idealnim metodom, rastvorom ili strategijom koja bi mogla da zaštiti srce tokom ovih složenih operacija. Sa napretkom nauke i novih tehnologija razvijala se i kardiohirurgija te su oblasti koje se bave miokardnom protekcijom i mehaničkom cirkulatornom potporom doprinele da ukupan mortalitet i najsloženijih kardiohirurških procedura bude minimalan. Fenomen ishemijsko-reperfuzione lezije miokarda tokom kardiohirurških operacija je delimično posledica postishemijske disfunkcije miokarda a klinički se manifestuje reverzibilnom ili ireverzibilnom hipotenzijom sa niskim srčanim minutnim volumenom⁽⁴⁷⁾. Ishemijsko prekondicioniranje kao nova metoda kardioprotekcije bi mogla dovesti do prevencije štetnih efekata ovog fenomena. Dosadašnja istraživanja su pretpostavila da je protektivni efekat udaljenog ishemijskog prekondicioniranja indukovano humoralnim faktorima i neurogenim mehanizmima a adozin je prepoznat kao glavni medijator u ovim procesima⁽⁴⁷⁾. Osim što protektivno deluje na miokard pokazano je, u eksperimentalnim uslovima, i povoljno dejstvo udaljenog ishemijskog prekondicioniranja i na endotel⁽⁶⁶⁾.

Udaljeno ishemijsko prekondicioniranje (eng. Remote ischemic preconditioning – RICP) predstavlja adaptivni biološki fenomen gde srce postaje tolerantnije na predstojeću dugotrajnu ishemiju ako su pre toga neka druga tkiva ili organi bili tretirani kratkotrajnim epizodama ishemije i reperfuzije⁽⁴⁷⁾. Do danas u potpunosti nije razjašnjen intracelularni mehanizam ovog fenomena iako postoje mnogobrojne studije koje se njime bave. Dosadašnja istraživanja u ovoj oblasti su sprovedena na bolesnicima koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda i kardioprotektivni efekat RICP još nije ispitan tokom hitnih operacija kakve zahteva AKS. Takođe, ranijim studijama ispitan je kardioprotektivni efekat RICP i tokom hirurgije srčanih zalistaka^(71,72) i u kongenitalnoj hirurgiji⁽⁶⁷⁾. Osim neodložne intervencije koja sama po sebi nosi određeni rizik, akutno nastala ishemija miokarda u NSTEMI-AKS je dodatni faktor rizika za neželjene događaje u perioperativnom toku (veći perioperativni morbiditet i mortalitet). Zato je u ovim situacijama naročito važna protekcija miokarda od koje u najvećoj meri zavisi ishod operativnog lečenja ovih bolesnika. Na osnovu nama dostupnih literaturnih podataka, ovo istraživanje je prvo koje se bavilo kardioprotektivnim efektom RICP u bolesnika koji su tretirani hirurškom revaskularizacijom miokarda u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije.

Analiza kardioprotektivnog dejstva RICP na ishemični miokard se odnosila na određivanje kardiospecifičnih enzima (Troponin I i CKMB) kao i praćenje kliničkih parametara koji moguće reflektuju pozitivno kardioprotektivno dejstvo ovog fenomena. Metodologija istraživanja je bila zasnovana na modelima ranijih istraživanja koja su se bavila fenomenom udaljenog ishemijskog prekondicioniranja^(68,69). Naime, oni su bolesnicima primenili udaljeno ishemijsko prekondicioniranje na levoj nadlaktici dok je u našem slučaju ono primenjeno na desnoj nadlaktici jer je u pojedinim slučajevima leva radijalna arterija korišćena kao graft za hiruršku revaskularizaciju u zavisnosti od koronarnog angiografskog nalaza. Preoperativne karakteristike naših ispitanika nisu pokazale statistički značajne razlike u pogledu distribucije prema starosti, polu i indeksu telesne mase kao ni prema distribuciji faktora rizika za kardiovaskularne bolesti. U ovu studiju uključeni su svi konsekutivni bolesnici sa NSTEMI AKS koji su bili pogodni za analizu prema navedenim kriterijumima za uključivanje u studiju. Neki autori su iz svojih studija isključivali

bolesnike sa diabetes melitusom zbog moguće nepovoljne interakcije sa kardioprotektivnim dejstvom RICP⁽⁶⁸⁾. Jensen i saradnici su u svojoj studiji ispitivali da li je smanjeno protektivno dejstvo RICP u dijabetičara rezultat redukovano oslobađanja biohumoralnih medijatora koji su odgovorni za dejstvo RICP ili je u pitanju neadekvatan odgovor ciljnih tkiva kao što je bio slučaj u njihovoj subpopulaciji pacijenata sa dijabetesom i perifernom neuropatijom⁽⁸⁰⁾. Naša studija je obuhvatila i bolesnike sa diabetes melitusom ali su oni podjednako zastupljeni i u kontrolnoj i u ispitivanoj grupi tako da ovaj faktor rizika nije uticao na efekte RICP. Takođe, u našoj populaciji bolesnika nije bilo statistički značajne razlike ni u distribuciji ostalih preoperativnih karakteristika kao što su NYHA klasa, ejekciona frakcija leve komore, EuroSCORE II, prisustvo trosudovne koronarne bolesti i prisustvo značajne (>50%) stenozе glavnog stabla leve koronarne arterije. Mnogobrojni su uzroci koji mogu korelirati sa kardioprotekcijom tokom kardiohirurških procedura i na taj način dovesti do pogrešnog tumačenja rezultata, te su naši kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju bili dosta strogi. Hausenloy i saradnici su ukazali na neke od faktora koji direktno utiču na kardioprotekciju kao što su kombinovane valvularne operacije, reoperacije, kompleksne procedure koje zahtevaju duže trajanje srčanog aresta i aortne kleme pa ovi bolesnici nisu obuhvaćeni našim istraživanjem⁽⁸¹⁾. Takođe i pojedini farmakološki agensi imaju kardioprotektivno dejstvo pa su tako Leesar i saradnici u svojoj studiji na 66 bolesnika došli do zaključka da infuzija nitroglicerina (NTG) 24 sata pre PCI ima protektivno dejstvo na ishemični miokard⁽⁸²⁾. Bolesnici uključeni u našu studiju su operisani u periodu do 24h po razvijanju kliničke slike NSTEMI AKS i svi su bili na kontinuiranoj infuziji nitroglicerinom tako da ovaj podatak nije mogao dovesti do značajne razlike u tumačenju rezultata vezanih za kardioprotektivno dejstvo RICP. Symons, Yu i Landoni su svako u svojim meta-analizama na preko 2000 pacijenata pokazali da volatilni anestetici (sevofluran, desfluran, isofluran) imaju dodatno kardioprotektivno dejstvo na ishemični miokard i smanjuju ukupni morbiditet i mortalitet nakon aortokoronarnog bajpasa^(83,84,85). Naš anesteziološki protokol nije bio standardizovan u pogledu održavanja anestezije volatilnim ili intravenskim anestheticima zbog tehničkih uslova i afiniteta ordinirajućeg anesteziologa tako da nismo uzeli u obzir vrstu anestezije kao faktor koji bi mogao uticati na eventualno kardioprotektivno dejstvo RICP. Sa druge strane postoje

farmakološki agensi – medikamenti, kao što su derivati sulfoniluree koji kod dijabetičara mogu poništiti eventualno kardioprotektivno dejstvo ishemijskog prekondicioniranja tokom aortokoronarnog bajpasa⁽⁸⁶⁾. Kako u našoj studiji nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti dijabetičara među ispitivanim grupama nismo analizirali preoperativnu medikaciju dijabetesa kao prediktor kardioprotekcije.

Analizom intraoperativnih kliničkih varijabli u našoj studiji došli smo do zaključka da postoji statistički značajna razlika u vremenu trajanja kardiopulmonalnog bajpasa koje je za oko 20 minuta u proseku duže u RICP grupi (86.90 (29.60) vs 66.47 (20.90), $p=0.003$) kao i trajanja klemme na aorti (57.50 (18.32) vs 46.37 (14.78), $p=0.012$) koja je za oko 10 minuta u proseku bila duža u RICP grupi. Ovo bi se moglo objasniti statistički značajnom razlikom u prosečnom broju graftova po pacijentu među grupama (3.5(3-4) vs 2,83(2-3), $p<0.001$) te otud i produženo vreme ekstrakorporalne cirkulacije i klemovanja aorte. Ghosh i saradnici su istraživali efekat RICP tokom aortokoronarnog bajpasa uz pomoć ekstrakorporalne cirkulacije i bez CPB na kucajućem srcu i otkrili da RICP ima dodatni kardioprotektivni efekat samo u operacijama bez upotrebe CPB ali da nema uticaja kod operacija koje se izvode uz pomoć vantelesnog krvotoka jer po njima CPB indukuje prekondicioniranje sam po sebi⁽⁸⁷⁾. I u našem slučaju produženo vreme kardiopulmonalnog bajpasa u RICP grupi nije doprinelo dodatnom kardioprotektivnom efektu jer nije bilo statistički značajne razlike među grupama u pogledu koncentracije kardiospecifičnih enzima koji reflektuju miokardnu ishemiju. Zato se produženo vreme CPB i klemovanja aorte u RICP grupi može izolovano posmatrati isključivo kao posledica nešto većeg prosečnog broja graftova po pacijentu u RICP grupi bez uticaja na primarne i sekundarne ciljeve ovog istraživanja.

Postoperativno oštećenje miokarda nakon aortokoronarnog bajpasa se najčešće manifestuje kratkotrajnom reverzibilnom miokardnom disfunkcijom u vidu ošamućenog miokarda *stunninga* koja se hemodinamski optimizira inotropnom potporom. Hoole i saradnici u svom istraživanju nisu dokazali da RICP smanjuje postishemijski stunning miokarda nakon PCI⁽⁸⁸⁾. U našoj studiji podelili smo bolesnike u dve grupe i to one koji su tretirani inotropnom potporom do 12 sati postoperativno i duže od 12 sati. U RICP grupi je procenat pacijenata koji su više od 12h bili na inotropnoj potpori za 20% veći nego u kontrolnoj ali statističkom analizom nije dobijena značajna razlika između ispitivanih grupa ($p=0,114$).

Tumačeći ovaj rezultat mogli bismo doći do zaključka da je RICP čak imao nepovoljno dejstvo na ishemični miokard ali bez značajne razlike.

Iako je u više studija potvrđeno kardioprotektivno dejstvo RICP na ishemični miokard, ni u jednoj od njih nisu dokazani i zaštitni efekti ovog fenomena na plućnu funkciju^(68, 73, 89). U našoj studiji respiratorna slabost je bila dva puta češća u RICP grupi pacijenata. Naime, evidentno je da se radi o razlici od 10% između grupa. Ipak, statističkom analizom je utvrđeno da ova razlika nije statistički značajna ($p=0,427$). Stoga ni bolesnici tretirani RICP nisu imali postoperativno kraću zavisnost od mehaničke ventilacije u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0,587$).

Multicentrične studije su pokazale da učestalost novonastale postoperativne atrijske fibrilacije nakon kardiohirurških procedura može biti značajna – čak do 29,6%⁽⁹⁰⁾. Zabeležen je i porast intra-hospitalnog mortaliteta (sa 2,95% na 5,95%) kao i porast učestalosti ponovnog prijema u jedinicu intenzivnog lečenja, reintubacije, infarkta miokarda, srčane dekompenzacije i cerebro-vaskularnog insulta u ovih bolesnika⁽⁹⁰⁾. Analizirajući uticaj RICP nakon aortokoronarnog bajpasa na pojavu novonastale postoperativne atrijske fibrilacije mnogi autori nisu došli do zaključka da je ona redukovana u odnosu na slepo kondicioniranu kontrolnu grupu^(89,91,92). U našem uzorku procenat pacijenata sa novonastalom atrijskom fibrilacijom je veći u grupi RICP za gotovo 17% ali statističkom analizom je utvrđeno da ova razlika nije statistički značajna ($p=0,152$) tako da ni u našoj populaciji bolesnika RICP nije imao značajnog uticaja na smanjenje pojave atrijske fibrilacije postoperativno, naprotiv on ju je i povećao.

Prosečna postoperativna drenaža je nešto bila veća u RICP grupi ali bez statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0,343$) kao i broj reintervencija, u smislu ekscesivnog intratorakalnog krvarenja ili perikardne tamponade, koji se nije statistički razlikovao među ispitivanim grupama u našoj seriji ($p=1,000$).

U našoj grupi bolesnika nisu zabeležene pojave infekcija na mestu hirurškog reza (ni duboke ni presternalne infekcije) kao ni značajne infekcije respiratornog ili urinarnog trakta.

Lehrke i saradnici su u svom istraživanju na 204 pacijenta pokazali da povećanje koncentracije Troponina nakon kardiohirurških procedura reflektuje perioperativnu

miokardnu nekroza koja je glavni prediktor postoperativnog morbiditeta i mortaliteta⁽⁹³⁾. Čak ni studije koje su favorizovale RICP kao dodatni kardioprotektivni metod u hirurškoj revaskularizaciji miokarda gde je ukupni nivo troponina u serumu za preko 40% niži u odnosu na kontrolnu grupu nisu pokazale da postoji statistički značajna razlika u broju dana provedenih u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) kao ni u ukupnom broju postoperativnih bolničkih dana⁽⁶⁸⁾. Takođe ni multicentrične randomizovane studije kao i meta analize u kojima nije dokazano povoljno kardioprotektivno dejstvo RICP u kardiohirurškim operacijama nisu pokazale značajno smanjenje u broju dana provedenih u jedinici intenzivne nege i ukupnom broju bolničkih dana u odnosu na kontrolnu grupu^(73,74,75). Uprkos velikom varijabilitetu u broju dana provedenim u jedinici intenzivne nege kao i ukupnom broju bolničkih dana među našim ispitanicima, upoređujući RICP i kontrolnu grupu, takođe nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,892$ i $P=0,928$).

Ukupan mortalitet u našoj studiji je 3,33% (2/60) a oba smrtna ishoda desila su se u RICP grupi. Jedan kao komplikacija akutne bubrežne insuficijencije a drugi kao posledica komplikovanja periferne arterijske okluzivne bolesti koja se na kraju završila multiorganskim popuštanjem. Ipak statističkom analizom nije utvrđena statistički značajna razlika u broju smrtnih ishoda po grupama tako da zbog ovako malog broja neželjenih događaja nismo donosili pogrešne zaključke.

Ranije studije su ispitivale uticaj RICP na bubrežnu funkciju ali je njegovo protektivno dejstvo ostalo kontroverzno. Ali i saradnici su dokazali povoljno protektivno dejstvo RICP u bolesnika operisanih zbog aneurizme abdominalne aorte⁽⁹⁴⁾ ali su ostali autori na mnogo većem uzorku dokazali da RICP nema dodatno renoprotektivno dejstvo što bismo mogli povezati i sa našim slučajem^(75,91,95). Uglavnom, manji broj studija iz jednog centra je prikazao nešto niži postoperativni mortalitet u RICP grupi⁽⁶⁸⁾ dok su pomenute multicentrične studije utvrdile niži mortalitet u kontrolnoj grupi^(73,74). U svakom slučaju intrahospitalni mortalitet zavisi od mnogo faktora, naročito u visokorizičnih bolesnika koji su hitno operisani u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije, i ne mogu se lako donositi zaključci u smislu odgovornosti neke metode kao njegovog prediktora pogotovo na malom broju ispitanika.

Sve dosadašnje studije koje su se bavile kardioprotektivnim dejstvom udaljenog ishemijskog prekondicioniranja analizirale su koncentracije troponina koji je reflektovao postishemijsku leziju miokarda ali je manji broj onih koje su analizirale postoperativne hemodinamske parametre. Jedino je Ghosh analizirao uticaj RICP na srednji arterijski pritisak, srednji plućni pritisak, sistemsku i pulmonalnu vaskularnu rezistenciju i cardiac index čije vrednosti fluktuiraju unutar podgrupa ali bez uticaja procedure (RICP, CPB ili Off pump hirurgija) na promene ovih vrednosti između grupa⁽⁸⁷⁾. Lucchinetti je u svojoj studiji poredio između ostalog i srednji arterijski pritisak neposredno po završetku operacije i prvog i drugog postoperativnog dana ali bez statistički značajne razlike u RICP grupi u odnosu na kontrolnu grupu⁽⁹²⁾. Od ostalih hemodinamskih parametara još je Rahman u svojoj studiji na 162 bolesnika poredio vrednosti srčanog indeksa i indeks udarnog rada leve komore (LVSWi - left ventricular stroke work index) u RICP i kontrolnoj grupi preoperativno i u više vremenskih tačaka postoperativno. U obe grupe dobijen je značajan porast obe varijable postoperativno u odnosu na preoperativne vrednosti ali bez statistički značajne razlike među grupama⁽⁷⁵⁾. Mi smo u našoj studiji merili više hemodinamskih parametara i dobili slične rezultate. Varijable srčani minutni volumen (CO), srednji arterijski pritisak (ART mean), plućni kapilarni pritisak (PCWP) i cardiac index (CI) su praćene u pet vremenskih tačaka (preoperativno, 1h, 6h, 12h i 24h postoperativno). Analizom je utvrđeno da postoji statistički značajna promena preoperativnih vrednosti sva četiri ispitivana hemodinamska parametra u odnosu na postoperativne vrednosti kod svih pacijenata zajedno ali nema značajnog uticaja procedure na ove promene. Ova promena bi se mogla objasniti jedino kao posledica hirurške revaskularizacije same po sebi jer su svi bolesnici operisani u akutnom koronarnom sindromu.

Dokazano je da inflamacija igra esencijalnu ulogu u patogenezi ateroskleroze⁽⁹⁶⁾ a povećane koncentracije markera inflamacije su udružene sa povećanim rizikom od nastanka kardiovaskularnih komplikacija kako u zdravih osoba⁽⁹⁷⁾ tako i onih sa stabilnom⁽⁹⁸⁾ i nestabilnom koronarnom bolešću^(99,100). Takođe je dokazano u više istraživanja da su povišene koncentracije Troponina i C reaktivnog proteina (CRP) direktni prediktori morbiditeta i mortaliteta u akutnom koronarnom sindromu⁽¹⁰¹⁾. Multicentrična GUSTO IV

studija je obuhvatila 7800 bolesnika u AKS gde su autori došli do zaključka da su povećane koncentracije i Troponina i CRP zajedno direktni prediktori mortaliteta unutar 30 dana⁽¹⁰²⁾. Iliodromitis i saradnici su u svom istraživanju ispitivali korelaciju između kardioprotektivnog dejstva RICP i porasta koncentracija Troponina i CRP-a kod bolesnika koji su podvrgnuti PCI i došli do zaključka da RICP čak nepovoljno utiče na inflamaciju odnosno koncentraciju CRP ali samo u subpopulaciji bolesnika koji nisu bili na terapiji statinima⁽¹⁰³⁾. U našoj studiji koncentracije CRP su analizirane u dve vremenske tačke, preoperativno i 24h nakon operacije i utvrđeno je da nema značajnih razlika u porastu vrednosti CRP između grupa u ispitivanim vremenskim tačkama. Takođe utvrđeno je da postoji značajna razlika u vrednosti CRP pre i nakon 24h u RICP grupi ($p < 0,001$), kao i u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$) ali ne postoji uticaj procedure na samu promenu ($p = 0,616$).

Porast vrednosti kreatin kinaze (CK) i njegovog izoenzima CK-MB događa se u 5% do 30% bolesnika nakon PCI ili aortokoronarnog bajpasa (CABG)⁽¹⁰⁴⁾. Ovaj porast beleži se i kada su prohodni svi graftovi a najčešće se pripisuje lošoj kardioprotekciji u toku operacije uz pomoć vantelesnog krvotoka (CPB) ali isto tako se javlja i kod procedura na kucajućem srcu bez upotrebe CPB⁽⁷⁸⁾. U literaturi postoje podaci da samo veliko povećanje koncentracije kardiospecifičnih enzima uzrokuje loš ishod nakon kardiohirurških procedura tj. kada su njegove koncentracije 10 puta veće od normalnih⁽¹⁰⁵⁾. Povišene koncentracije CKMB, naročito kada su vrednosti 20 puta veće od normalnih, povećavaju rizik od postoperativne disfunkcije leve komore i mortaliteta unutar 30 dana nakon aortokoronarnog bajpasa⁽¹⁰⁶⁾. Isto su dokazali i Klatte i saradnici u GUARDIAN studiji koja je obuhvatila 2918 bolesnika a koncentracije CKMB merene su preoperativno i 8, 12 16 i 24h postoperativno⁽¹⁰⁷⁾. Karuppasamy i saradnici su u svojoj studiji ispitivali korelaciju kardioprotektivnog dejstva RICP i porasta kardiospecifičnih enzima (Troponina i CKMB) ali nije bilo statistički značajne razlike među ispitivanim grupama iako je vreme trajanja kleme na aorti bilo značajno kraće u RICP tretiranoj grupi⁽¹⁰⁸⁾. Walsh i saradnici u svojoj IMPACT studiji koja je obuhvatila visokorizične kardiohirurške bolesnike sa EuroSCORE preko 6 nisu dokazali da je koncentracija CKMB 24h nakon operacije niža u RICP grupi⁽⁷⁶⁾. Zhou i saradnici su u svom istraživanju međutim pokazali da RICP redukuje miokardnu leziju tokom PCI i protektivno deluje na endotelnu funkciju a vrednosti CKMB su značajno

niže postproceduralno u tretiranoj grupi nego u kontrolnoj⁽¹⁰⁹⁾. Choi i saradnici nisu uspeli da dokažu protektivno dejstvo RICP na bubrežnu funkciju u toku hirurgije srčanih zalistaka kod svojih ispitanika, što je bio primarni cilj ove studije ali je postoperativna koncentracija CKMB nakon 24 sata značajno niža u RICP grupi nego u kontrolnoj kao i boravak bolesnika u jedinici intenzivnog lečenja. U našem istraživanju na osnovu dobijenih rezultata je utvrđeno da nema značajnih razlika u koncentracijama CKMB između grupa u ispitivanim vremenskim tačkama (preoperativno i nakon 24h postoperativno) ali postoji značajna razlika u vrednosti CKMB pre i nakon 24h u RICP grupi ($p < 0,001$), kao i u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$) međutim ne postoji uticaj procedure na samu promenu ovih vrednosti ($p = 0,516$).

Primarni cilj ovog istraživanja koje je predmet doktorske disertacije je ispitati da li primena udaljenog ishemijskog prekondicioniranja tokom hirurške revaskularizacije miokarda u akutnom koronarnom sindromu bez ST segment elevacije dovodi do značajnijeg smanjenja vrednosti biohemijskih markera ishemije miokarda (nivo Troponina I u serumu) nakon operacije u odnosu na standardnu proceduru. Intraoperativno oštećenje miokarda je značajan razlog postoperativne disfunkcije srca a Troponin I je marker tog oštećenja i ima direktni prognostički značaj za ishod kardiohirurških procedura⁽¹¹¹⁾. Perioperativna nekroza miokarda tokom kardiohirurških operacija je predominantno uzrokovana lošom protekcijom miokarda i korelira sa povećanim morbiditetom i mortalitetom⁽⁶³⁾. Nekoliko manjih randomizovanih studija iz jednog centra bavilo se kardioprotektivnim dejstvom RICP tokom kardiohirurških operacija i imale su pozitivne rezultate⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾. Postoperativne koncentracije troponina koji je odražavao kardiomiocitnu nekrozu bile su značajno manje u RICP grupi ali su ove studije imale ograničenja u smislu malog broja ispitanika, heterogene populacije pacijenata i nestandardizovanog anesteziološkog protokola kao i vrste kardioplegije. Thielmann i saradnici su u svoju studiju uključili 53 bolesnika gde je koncentracija troponina I u RICP grupi postoperativno za 44,5% bila manja nego u kontrolnoj ali nije bilo statistički značajne razlike u vremenu trajanja mehaničke ventilacije, dozama inotropne potpore, koncentracije laktata, dužini boravka u jedinici intenzivne nege i ukupnom broju dana hospitalizacije kao i mortalitetu unutar 30 dana nakon operacije. Ako su povećane koncentracije troponina I nakon kardiohirurških procedura u direktnoj

korelaciji sa intraoperativnim mortalitetom i morbiditetom⁽¹¹³⁾ postavlja se pitanje kako tumačiti rezultate studija u kojima postoji značajna razlika u porastu koncentracije biomarkera kardiomiocitne nekroze u RICP grupi u odnosu na kontrolnu, ako ni jedan drugi parametar nije statistički bitno različit kao što je bio slučaj u prethodno navedenoj. Postoje i druge studije gde je primarni „endpoint“ u vidu koncentracije kardiospecifičnih biomarkera pokazao statistički značajno smanjenje njihovih vrednosti u RICP grupi ali bez ikakvih reperkusija na značajne kliničke parametre (hemodinamiku, broj dana hospitalizacije, morbiditet, mortalitet...)⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾. Na primer, Lomivorotov i saradnici su u svom istraživanju pokazali da postoji statistički značajna razlika u poboljšanju samo jednog hemodinamskog parametra (cardiac index-a) u RICP grupi postoperativno dok su svi ostali, uključujući i vrednosti kardiospecifičnih biomarkera pokazali statističku nesignifikantnost⁽¹¹⁷⁾. Sa druge strane postoji veći broj multicentričnih randomizovanih studija kao i meta-analiza koje nisu dokazale da udaljeno ishemijsko prekondicioniranje ima kardioprotektivni efekat na ishemični miokard tokom kardiohirurških procedura a samim tim ni na relevantne kliničke parametre^(73-76,91,92). Čak ni velika ERICCA studija nije pokazala povoljne protektivne efekte RICP na ishod hirurškog lečenja kardiohirurških bolesnika⁽⁸⁹⁾. Nakon što je Cheung sa saradnicima 2006. godine objavio prvu kliničku primenu udaljenog ishemijskog prekondicioniranja u pedijatrijskoj hirurgiji srčanih mana i dokazao njegovo kardioprotektivno dejstvo, sedam godina kasnije je kao koautor u studiji koja je obuhvatila sličnu populaciju, dobio potpuno suprotne rezultate⁽¹¹⁸⁾. Isto tako i neki drugi autori su u svojim prvim istraživanjima na manjem broju adultnih kardiohirurških bolesnika dokazali kardioprotektivno dejstvo RICP⁽⁶⁹⁾ ali su kasnije na višestruko većem uzorku pobili svoje prethodne zaključke. Sve ovo nam govori da je udaljeno ishemijsko prekondicioniranje još uvek nedovoljno istražen fenomen i da su mehanizmi njegovog potencijalno protektivnog delovanja još uvek nedovoljno razjašnjeni. U našoj studiji koncentracije Troponina I kao markera miokardne nekroze merili smo u sedam vremenskih tačaka i to neposredno preoperativno (pre započinjanja CPB) a zatim 1, 6, 12, 24, 48 i 72 sata postoperativno. Statističkom analizom je utvrđeno da postoji značajna razlika između ovih sedam merenja kod svih pacijenata zajedno ($p < 0,001$) međutim na osnovu dobijenih rezultata je utvrđeno da ne postoji značajna razlika između vrednosti troponina u bilo kojoj

vremenskoj tački. Rezultati ukazuju da postoji značajna promena vrednosti troponina u svakoj vremenskoj tački u obe grupe ($p < 0,001$), ali nema statistički značajnog uticaja procedure, odnosno grupe na promenu vrednosti troponina ($p = 0,549$). Kada se izračuna razlika vrednosti troponina na početku i na kraju praćenja (Troponin72h – Troponin0h), utvrđeno je da su vrednosti promena vrlo slične. U RICP grupi promena troponina iznosi $0,569 \pm 1,761$, odnosno $0,370$ ($0,960 - 0,080$) a promena troponina u kontrolnoj grupi iznosi $0,453 \pm 2,495$, odnosno $0,320$ ($1,140 - 0,180$). Statističkom analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa po promeni troponina u ispitivanim vremenskim tačkama ($p = 0,830$).

Rezultati ove studije se moraju tumačiti u svetlu njenih ograničenja. Iako prospektivna i randomizovana, ovo istraživanje obuhvatilo je relativno mali broj ispitanika. Takođe, vremenski interval od početka pojave AKS do hirurške revaskularizacije, odnosno primene RICP nije bio isti za sve bolesnike i kretao se u rasponu od nekoliko sati, tako da je i trajanje ishemije miokarda uticalo na preoperativne vrednosti kardiospecifičnih biomarkera. Treći nedostatak ove studije je što ona nije dizajnirana kao dvostruko slepa studija tj. bolesnici uključeni u studiju nisu bili upućeni u vrstu tretmana (RICP ili kontrolna grupa) ali su anesteziolozi i anestetičari bili upoznati sa vrstom tretmana koji primenjuju. Ovaj postupak nije izvor pristrasnosti, niti je mogao bitnije uticati na rezultate istraživanja budući da anesteziološki tim nije ujedno učestvovao i u prikupljanju podataka i analizi rezultata. I na kraju, u ovoj studiji anesteziološki protokol nije bio standardizovan u pogledu vrste anestetika administrirane tokom kardiohirurške procedure.

Ohrabrujući rezultati početnih istraživanja koji su preselili udaljeno ishemijsko prekondicioniranje iz eksperimentalnih u kliničke uslove doveli su do zaključaka da osim kardioprotektivnog dejstva, RICP ima protektivno dejstvo i na bubrege⁽⁹⁴⁾, jetru⁽¹¹⁹⁾ i mozak⁽¹²⁰⁾. Kasnija istraživanja i meta analize o protektivnoj ulozi RICP ublažile su početni entuzijazam ali potraga za dodatnim kardioprotektivnim metodom ne jenjava. Iako mehanizam delovanja udaljenog ishemijskog prekondicioniranja nije do danas u potpunosti razjašnjen, u novije vreme aktuelna su i istraživanja koja se bave ispitivanjem njegovog protektivnog dejstva i na kognitivne funkcije bolesnika nakon kardiohirurških operacija⁽¹²¹⁾. Isto tako, pošto se još uvek mnogo očekuje od RICP započeta su istraživanja u pravcu

njegove protektivne uloge tokom transplantacije srca gde je u jednoj studiji na svinjama primenjeno RICP u recipijenta dovelo do smanjene ishemijsko-reperfuzione lezije donorskog srca nakon transplantacije⁽¹²²⁾.

Potencijalne povoljne efekte RICP je veoma teško utvrditi najpre zato što je kod tzv. rutinskih operacija (npr. elektivni CABG) očekivano mali rizik od postoperativnih komplikacija i mortaliteta pa eventualno smanjenje koncentracija kardiospecifičnih enzima u RICP tretiranoj grupi nema naročit značaj u odsustvu promene drugih kliničkih parametara. Sa druge strane, kompleksne procedure kao što su reoperacije, multivalvularna hirurgija i visoko rizični bolesnici u NSTEMI AKS udruženi su sa produženim intervalom ishemije (bilo zbog dužine procedure ili kompromitovanog koronarnog protoka) koji može kamuflirati efekte ovog fenomena. Iz ove diskusije jasno je da i sve druge do sada objavljene studije imaju određene nedostatke. Naime mnogobrojne meta analize je teško sprovesti pre svega zbog različitosti veličine uzorka, preoperativnih karakteristika bolesnika, preoperativne medikacije, anesteziološkog protokola, nestandardizovane vrste kardioplegije i vremena primenjenog prekondicioniranja itd. U jednoj studiji je npr. primenjeno udaljeno prekondicioniranje 18 sati pre aortokoronarnog bajpasa i dokazan njegov pozitivan efekat na miokardnu protekciju⁽¹²³⁾.

Dosadašnja istraživanja u ovoj oblasti su sprovedena na bolesnicima koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda i kardioprotektivni efekat RICP još nije ispitan tokom hitnih operacija kakve zahteva AKS. Osim neodložne intervencije koja sama po sebi nosi određeni rizik, akutno nastala ishemija miokarda u NSTEMI-AKS je dodatni faktor rizika za povećani perioperativni morbiditet i mortalitet. Zato je u ovim situacijama naročito važna protekcija miokarda od koje u najvećoj meri zavisi ishod operativnog lečenja ovih bolesnika. Očekivani pozitivan učinak udaljenog ishemijskog prekondicioniranja u grupi kardiohirurških bolesnika koji su hitno operisani u AKS NSTEMI je izostao u našem istraživanju. Uprkos tome što je udaljeno ishemijsko prekondicioniranje u početku promovisano kao „budućnost kardioprotekcije“, nameće se mišljenje da su neophodna veća randomizovana, multicentrična istraživanja koja će ispitati njegovo kardioprotektivno dejstvo naročito u subpopulaciji bolesnika koji su bili predmet istraživanja ove doktorske disertacije. Iako je prvobitno povoljno kardioprotektivno dejstvo

udaljenog ishemijskog prekondicioniranja u mnogim studijama kasnije osporeno kao i u ovom istraživanju, potrebna su dalja ispitivanja ovog fenomena eventualno u pravcu optimalnog vremena njegove primene, dužine trajanja stimulusa i njegove interakcije sa drugim kardioprotektivnim stimulusima kako bi on zaslužio svoje mesto u rutinskoj kliničkoj praksi.

6. ZAKLJUČCI

1. Primena udaljenog ishemijskog prekondicioniranja tokom hirurške revaskularizacije miokarda u akutnom koronarnom sindromu bez elevacije ST segmenta ne dovodi do značajnijeg smanjenja vrednosti biohemijskih markera ishemije miokarda (koncentracija troponina I i CKMB u serumu) nakon operacije u odnosu na standardnu proceduru;
2. Primena udaljenog ishemijskog prekondicioniranja nema uticaj na poboljšanje postoperativnih hemodinamskih parametara u ovoj grupi bolesnika (srčani minutni volumen, srednji arterijski pritisak, plućni kapilarni okluzioni pritisak i srčani indeks);
3. Primena udaljenog ishemijskog prekondicioniranja nema uticaj na koncentracije markera inflamacije (C reaktivni protein) kao direktnog prediktora morbiditeta i mortaliteta u akutnom koronarnom sindromu;
4. Primena udaljenog ishemijskog prekondicioniranja ne smanjuje dužinu trajanja mehaničke ventilacije, dužinu boravka ovih bolesnika u jedinici intenzivnog lečenja kao ni ukupnu dužinu trajanja postoperativne hospitalizacije;
5. Primena udaljenog ishemijskog prekondicioniranja ne smanjuje učestalost postoperativnih komplikacija (krvarenje, infekcija, respiratorna i bubrežna slabost, neurološki poremećaji) kao ni mortalitet u ovih bolesnika u odnosu na standardnu proceduru.

7. LITERATURA

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 23:64(24):e139-e228.
3. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:2143–2150.
4. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin inhibition in myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1998;81:678–681.
5. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088–2093.
6. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983;309:396–403.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
8. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with

or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;35:2083–2093.

9. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936–1942.

10. Gilard M, Blanchard D, Helft G, Carrier D, Eltchaninoff H, Belle L, Finet G et al. Antiplatelet therapy in patients with anticoagulants undergoing percutaneous coronary stenting (from STENTing and oral antiCOagulants [STENTICO]). *Am J Cardiol* 2009;104:338–342.

11. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360:2165–2175.

12. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G et al. Two year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention:a pre-specified analysis from the PRODIGY study (prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:20–28.

13. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (examination): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1482–1490.

14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.

15. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation* 2013;128:141–151.

16. Wernly JA: Ischemia, reperfusion, and the role of surgery in the treatment of cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction: An interpretative review. *J Surg Res* 2004; 117:6.

17. Deyell MW, Ghali WA, Ross DB et al: Timing of nonemergent coronary artery bypass grafting and mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2010 Mar;159(3):490-6.
18. Yavuz S: Surgery as early revascularization after acute myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Nov;8 Suppl 2:84-92.
19. George I, OzMC.: Myocardial Revascularization after Acute Myocardial Infarction, in: *Cardiac Surgery in the Adult.* 2008; 3(2008): 669 - 696.
20. Caceres M, Weiman DS: Optimal timing of coronary artery bypass grafting in acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jan;95(1):365-72.
21. Abd-Alaal MM, Alsabban MA, Abbas OA et al: Timing of revascularization after acute myocardial infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2010 Feb;18(2):118-21.
22. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME et al: Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Apr;3(4):419-27.
23. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1577–1583.
24. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 17;40(2):231-7.
25. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Feb;32(1):88-120.
26. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1761–81.

27. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *EurHeart J* 2016;37:189–97.
28. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;50:849–56.
29. Pickard AS, Becker RC, Schumock GT, Frye CB. Clopidogrel-associated bleeding and related complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Pharmacotherapy* 2008;28:376–92.
30. Caes FL, Van Nooten GJ: Use of internal mammary artery for emergency grafting after failed coronary angioplasty. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1295.
31. Zaplonski A, Rosenblum J, Myler RK, et al: Emergency coronary artery bypass surgery following failed balloon angioplasty: Role of the internal mammary artery graft. *J Cardiac Surg* 1995; 10:32.
32. Iribarne A, Schmoker JD, Malenka DJ, Leavitt BJ, McCullough JN et al. Does Use of Bilateral Internal Mammary Artery Grafting Reduce Long-Term Risk of Repeat Coronary Revascularization? A Multicenter Analysis. *Circulation*. 2017,31;136(18):1676-1685.
33. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, Biondi-Zoccai G, Sedrakyan A et al. Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery. *Engl J Med*. 2018. 31;378(22):2069-2077.
34. Stone GW, Ohman EM, Miller MF, et al: Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1940.
35. Estrada-Quintero T, Uretsky BF, Murali S, et al: Prolonged intraaortic balloon support for septal rupture after myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:335.
36. Mueller HS: Role of intra-aortic counterpulsation in cardiogenic shock and acute myocardial infarction. *Cardiology* 1994;84:168.
37. Fotopoulos GD, Mason MJ, Walker S, et al: Stabilisation of medically refractory ventricular arrhythmias by intra-aortic balloon counterpulsation. *Heart* 1999; 82:96.

38. Ohman EM, George BS, White CJ, et al: Use of aortic counter pulsation to improve sustained coronary artery patency during acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:792.
39. Allen BS, Rosenkranz ER, Buckberg GD, et al: Studies of controlled reperfusion after ischemia, VII: High oxygen requirements of dyskinetic cardiac muscle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:543.
40. Menasche P, Kural S, Fauchet M, et al: Retrograde coronary sinus perfusion: A safe alternative for ensuring cardioplegic delivery in aortic valve surgery. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:647.
41. Dewey TM, Mack MJ: Myocardial Revascularization without Cardiopulmonary Bypass in: *Cardiac Surgery in the Adult*. 2008; 3(2008): 669 - 696.
42. Stamou SC, Jablonski KA, Hill PC, et al: Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass versus the conventional approach in high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:552.
43. Puskas J, Cheng D, Knight J, et al: Off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: A meta-analysis and consensus statement from the 2004 ISMICS consensus conference. *Innovations* 2005; 1:3.
44. Edgerton JR, Dewey TM, Magee MJ, et al: Conversions in offpump coronary artery bypass grafting (CABG): An analysis of predictors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1138.
45. Dayan VI, Soca G, Parma G, Mila R. Does early coronary artery bypass surgery improve survival in non-ST acute myocardial infarction? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(1):140-2.
46. Ha LD, Ogunbayo G, Elbadawi A, Olorunfemi O, Messerli A. Early versus delayed coronary artery bypass graft surgery for patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2017;28(8):670-674.
47. Mentzer RM Jr, Jahania MS, Lasley RD: Myocardial Protection in in: *Cardiac Surgery in the Adult*. 2008; 3(2008): 443 – 463.

48. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF: Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery—An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 1950;132:849.
49. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, et al: Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955; 2:21.
50. Bretschneider HJ, Hübner G, Knoll D, et al: Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg* 1975; 16:241.
51. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV: Cellular protection during myocardial ischemia: The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation* 1976; 54:193.
52. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, et al: Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:604.
53. Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, et al: Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:667.
54. Hayashida N, Ikonomides JS, Weisel RD, et al: The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:961.
55. Lillehei CW, Dewall RA, Gott VL, et al: The direct vision correction of calcification of calcific aortic stenosis by means of pump oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis Chest* 1965; 30:123.
56. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, et al: The safety of simultaneous arterial and coronary sinus perfusion: Experimental background and initial clinical results. *J Card Surg* 1994; 9:15.
57. Bonchek LI, Burlingame MW, Vazales BE, et al: Applicability of non-cardioplegic coronary bypass to high-risk patients: Selection of patients, technique, and clinical experience in 3000 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:230.
58. Akins CW: Noncardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:174.

59. Okamura Y, Sugita Y, Mochizuki Y, et al: Indication and result of hypothermic fibrillatory arrest in coronary artery bypass grafting. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1996; 44:623.
60. Murray CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124.
61. Bolli R: The early and late phases of preconditioning against myocardial stunning and the essential role of oxyradicals in the late phase: An overview. *Basic Res Cardiol* 1996; 91:57.
62. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*. 1993 Mar;87(3):893-9.
63. Kharbanda RK, Nielsen TT, Redington AN. Translation of remote ischaemic preconditioning into clinical practice. *Lancet* 2009;374: 1557–65.
64. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al: Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: Comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)* 2003; 285:H579.
65. Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1641-1646.
66. Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2881-3.
67. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2277–82.
68. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-center randomized, double-blind controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 597-604.

69. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M. Effect of remote ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 575-9.
70. Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, Di Salvo C. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomized controlled trial. *Heart* 2009; 95:1567–157.
71. Li L, Luo W, Huang L et al. Remote preconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial. *J Surg Res* 2010; 164: 21–26.
72. Xie JJ, Liao XL, Chen WG et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing heart valve surgery: randomized controlled trial. *Heart* 2012; 98: 384–88.
73. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J et al. A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med* 2015;373:1397-407.
74. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C et al. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2015;373:1408-17.
75. Rahman I, Mascaro J, Steeds R, Frenneaux M. Remote Ischemic Preconditioning in Human Coronary Artery Bypass Surgery - From Promise to Disappointment? *Circulation* 2010; 122:S53–S59.
76. Walsh M, Whitlock R, Garg A, Légaré JF et al. Effects of remote ischemic preconditioning in high-risk patients undergoing cardiac surgery (Remote IMPACT): a randomized controlled trial. *CMAJ* 2016; 188(5): 329-336.
77. Young PJ, Dalley P, Garden A, Horrocks C, La Flamme A et al. A pilot study investigating the effects of remote ischemic preconditioning in high-risk cardiac surgery using a randomised controlled double-blind protocol. *Basic Res Cardiol.* 2012;107(3):256.
78. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2011; 305: 585–91.
79. Taggart DP, Thomas B, Ferguson L. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg.* 2006 Dec;82(6):1966-75.

80. Jensen RV, Støttrup NB, Kristiansen SB, Bøtker HE. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol*. 2012 Sep;107(5):285.
81. Hausenloy DJ, Erik Bøtker H, Condorelli G, Ferdinandy P et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2013 Apr 1;98(1):7-27.
82. Leesar MA, Stoddard MF, Dawn B, Jasti VG, Masden R, Bolli R. Delayed preconditioning-mimetic action of nitroglycerin in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation*. 2001 Jun 19;103(24):2935-41.
83. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006;97:127–136.
84. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006;53:906–918.
85. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:502–511.
86. Kottenberg E, Thielmann M, Kleinbongard P, Frey UH et al. Myocardial protection by remote ischaemic pre-conditioning is abolished in sulphonylurea-treated diabetics undergoing coronary revascularisation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Apr; 58(4):453-62.
87. Ghosh S, Galinanes M. Protection of the human heart with ischemic preconditioning during cardiac surgery: Role of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:133-42.
88. Hoole SP, Khan SN, White PA, Heck PM et al. Remote ischaemic pre-conditioning does not attenuate ischaemic left ventricular dysfunction in humans. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:497–505.
89. Hausenloy DJ, Candilio L, Laing C, Kunst G, Pepper J. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (ERICCA): rationale and study design of a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(5):339-48.

90. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al: Atrial fibrillation after cardiac surgery: A major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226:501;
91. Hong DM, Lee EH, Kim HJ, Min JJ, Chin JH, Choi DK et al. Does remote ischaemic preconditioning with postconditioning improve clinical outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome Trial. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(3):176-83.
92. Lucchinetti E, Bestmann L, Feng J, Freidank H, Clanachan AS et al. Remote ischemic preconditioning applied during isoflurane inhalation provides no benefit to the myocardium of patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery: lack of synergy or evidence of antagonism in cardioprotection? *Anesthesiology*. 2012 Feb;116(2):296-310.
93. Lehrke S, Steen H, Sievers HH, Peters H, Opitz A. et al. Cardiac troponin T for prediction of short- and long-term morbidity and mortality after elective open heart surgery. *Clin Chem*. 2004 Sep;50(9):1560-7.
94. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2007 Sep 11;116:I98-105.
95. D'Ascenzo F, Cavallero E, Moretti C, Omede P et al. Remote ischaemic preconditioning in coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Heart* 2012;98: 1267–1271.
96. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*; 1999;340:115–26.
97. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–43.
98. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al., the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462–6.
99. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. FRagmin during InStability in Coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204–10.

100. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al., the FRagmin during InStability in Coronary artery disease (FRISC) Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.
101. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. The Chimeric c7E3 Anti Platelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment (CAPTURE) Investigators. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–42.
102. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, Simoons ML, Topol EJ, Venge P, Wallentin L; GUSTO-IV-ACS Investigators. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 19;41(6):916-24.
103. Iliodromitis EK, Kyrzopoulos S, Paraskevaidis IA, Kolocassides KG. et al. Increased C reactive protein and cardiac enzyme levels after coronary stent implantation. Is there protection by remote ischaemic preconditioning? *Heart.* 2006 Dec;92(12):1821-6.
104. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Feb;31(2):241-51.
105. Mahaffey KW, Roe MT, Kilaru R, et al. Creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass grafting surgery in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes predict worse outcomes: results from four large clinical trials. *Eur Heart J.* 2007;28(4):425-432.
106. Ramsay J, Shernan S, Fitch J, et al. Increased creatine kinase MB level predicts postoperative mortality after cardiac surgery independent of new Q waves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):300-306.
107. Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, et al; GUARDIAN Investigators (The GUARD during Ischemia Against Necrosis). Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release: results from the GUARDIAN trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1070-1077.

108. Karuppasamy P, Chaubey S, Dew T, Musto R, Sherwood R et al. Remote intermittent ischemia before coronary artery bypass graft surgery: a strategy to reduce injury and inflammation? *Basic Res Cardiol*. 2011 Jun;106(4):511-9.
109. Zhou FZ, Song W, Yin LH, Song ZF, Yang S, Yang FB et al. Effects of remote ischemic preconditioning on myocardial injury and endothelial function and prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Oct;21(20):4642-4648.
110. Choi YS, Shim JK, Kim JC, Kang KS, Seo YH, Ahn KR, Kwak YL. Effect of remote ischemic preconditioning on renal dysfunction after complex valvular heart surgery: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jul;142(1):148-54.
111. Croal B, Hilis GS, Gibson PH, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114:1468-75.
112. Thielmann M, Kottenberg E, Boengler K, Raffelsieper. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Res Cardiol* (2010) 105:657–664.
113. Lasocki S, Provenchère S, Bénessiano J, Vicaut E, Lecharny JB et al. Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2002 ;97(2):405-11.
114. Pilcher JM, Young P, Weatherall M, Rahman I, Bonser RS, Beasley RW. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *J R Soc Med* Oct 2012;105(10):436–45.
115. Zhou C, Liu Y, Yao Y, et al. Beta-blockers and volatile anesthetics may attenuate cardioprotection by remote preconditioning in adult cardiac surgery: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* Apr 2013;27(2):305–11.
116. Haji Mohd Yasin NA, Herbison P, Saxena P, Praporski S, Konstantinov IE. The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a metaanalysis. *J Surg Res* Jan 2014;186(1):207–16.
117. Lomivorotov VV, Shmyrev VA, Nepomnyaschih VA, Ponomarev DN, Knyazkova et al. Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Jul;15(1):18-22.

118. Jones BO, Pepe S, Sheeran FL, Donath S, Hardy P, Cheung MM et al. Remote ischemic preconditioning in cyanosed neonates undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Dec;146(6):1334-40.
119. Martikos G, Kapelouzou A, Peroulis M, Paspala A, Athanasiadis D et al. Remote Ischemic Preconditioning Decreases the Magnitude of Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury on a Swine Model of Supraceliac Aortic Cross-Clamping. *Ann Vasc Surg.* 2018 Apr;48:241-250.
120. Koch S, Katsnelson M, Dong C, Perez-Pinzon M. Remote ischemic limb preconditioning after subarachnoid hemorrhage: a phase Ib study of safety and feasibility. *Stroke.* 2011 May;42(5):1387-91.
121. Joung KW, Rhim JH, Chin JH, Kim WJ, Choi DK et al. Effect of remote ischemic preconditioning on cognitive function after off-pump coronary artery bypass graft: a pilot study. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Nov;65(5):418-24.
122. Konstantinov IE, Li J, Cheung MM, Shimizu M, Stokoe J, Kharbanda RK, Redington AN. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a Katp channel-dependent mechanism. *Transplantation.* 2005 Jun 27;79(12):1691-5.
123. Wagner R, Piler P, Bedanova H, Adamek P, Grodecka L, Freiberger T. Myocardial injury is decreased by late remote ischaemic preconditioning and aggravated by tramadol in patients undergoing cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Dec;11(6):758-62.

BIOGRAFIJA

Miroslav Miličić rođen je 02. februara 1976. godine u Zrenjaninu.

Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Zrenjaninu.

Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1994. godine i diplomirao 2001. godine.

Redovan pripravnički staž obavio je na Vojnomedicinskoj Akademiji.

Specijalistički staž iz opšte hirurgije započeo je 2002. godine u IKVB „Dedinje“ a specijalistički ispit položio je 30. oktobra 2007. godine sa odličnim uspehom.

Magistarsku tezu iz oblasti vaskularne hirurgije sa angiologijom pod nazivom „Pouzdanost neinvazivne dijagnostike u indikovanju i planiranju hirurškog lečenja aneurizme abdominalne aorte“ odbranio je 10. aprila 2008. godine.

Subspecijalistički ispit iz kardiohirurgije položio je 01.02.2013. godine sa ocenom deset a subspecijalistički rad iz kardiohirurgije odbranio je 16.10.2013. godine pod nazivom „Rezultati hirurške revaskularizacije miokarda u ranom periodu nakon akutnog infarkta miokarda“.

Autor je i koautor više poglavlja knjiga i radova koji su objavljeni u stranim i domaćim časopisima. Redovan je učesnik na međunarodnim i domaćim kongresima.

Zaposlen je u Institutu za Kardiovaskularne Bolesti „Dedinje“ od 2003. godine. Prvih osam godina svog lekarskog i specijalističkog staža radio je na Klinici za vaskularnu hirurgiju gde je izvodio operacije iz celokupne vaskularne patologije a od 2009. godine do danas radi na Klinici za kardiohirurgiju.

U januaru 2018. godine izabran je za kliničkog asistenta za naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom (opšta hirurgija-kardiohirurgija) na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Oženjen je, otac dvoje dece.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Miroslav Miličić

broj upisa _____

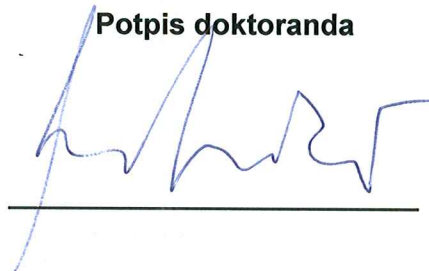
Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom: „Kardioprotektivni efekat udaljenog ishemijskog prekondicioniranja tokom hirurške revaskularizacije miokarda u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije“

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

U Beogradu, 02.02.2019.

Potpis doktoranda



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Miroslav Miličić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: „Kardioprotektivni efekat udaljenog ishemijskog prekondicioniranja tokom hirurške revaskularizacije miokarda u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije“

Mentor: Prof.dr Predrag Milojević

Komentor: Doc.dr Ivan Soldatović

Potpisani: Miroslav Miličić

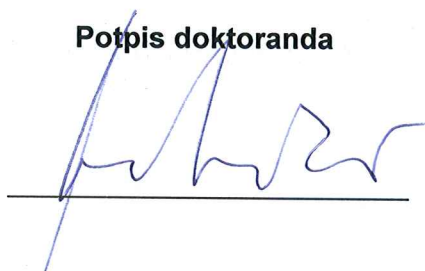
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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

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

U Beogradu, 02.02.2019.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: „Kardioprotektivni efekat udaljenog ishemijskog prekondicioniranja tokom hirurške revaskularizacije miokarda u akutnom koronarnom sindromu bez ST elevacije“ koja je moje autorsko delo.

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

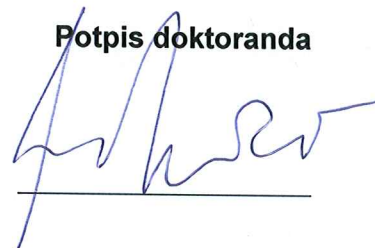
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

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

U Beogradu, 02.02.2019

Potpis doktoranda



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.